

Untersuchung intermolekularer  
Wechselwirkungen an biochemischen  
Modellsystemen mittels Symmetrie-Adaptierter  
Störungstheorie in Kombination mit  
Dichtefunktionaltheorie

D i s s e r t a t i o n

Dem Fachbereich Chemie  
an der Universität Duisburg-Essen  
zur  
Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften

vorgelegt

im Oktober 2009

von

**Dipl. Biochem. S. Annamaria Fiethen**

geboren in Alwaye/Indien

Für die Menschen, die ich liebe.

Von ganzem Herzen - für alle Zeit.

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom 7. November 2005 bis 22. Oktober 2009 im Arbeitskreis Theoretisch-Organische Chemie von Prof. Dr. G. Jansen an der Universität Duisburg-Essen durchgeführt.

Tag der Disputation: 11. Dezember 2009

Gutachter :

Prof. Dr. Georg Jansen

Prof. Dr. Volker Staemmler

Vorsitzender: Prof. Dr. Roland Boese

# Inhaltsverzeichnis

|   |            |
|---|------------|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b>  | <b>vii</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b>  | <b>xi</b>  |
| <b>1 Einleitung</b>   | <b>3</b>   |
| 1.1 Was die Welt zusammenhält...  | 3          |
| <b>2 Theoretische Einführung und Berechnungsprozeduren</b>  | <b>10</b>  |
| 2.1 Spin-Component-Scaled MP2 (SCS-MP2)   | 10         |
| 2.2 DFT-SAPT (DFT-Symmetry-Adapted Perturbation Theory)   | 13         |
| 2.2.1 Die Funktionale   | 21         |
| 2.3 Berechnungsprozeduren   | 23         |
| <b>3 Ergebnisse Teil I - Stapelwechselwirkungen zwischen benachbarten DNA-Basenpaaren</b>                         | <b>30</b>  |
| 3.1 DNA - Strukturen in der Natur   | 30         |
| 3.2 Definition der Strukturen   | 36         |
| 3.3 Vorbereitende Berechnungen  | 43         |
| 3.3.1 Testrechnungen mit wellenfunktionsbasierten Methoden  | 43         |
| 3.3.2 Die asymptotische Korrektur   | 44         |
| 3.3.3 DFT-SAPT-Testrechnungen (aVDZ/PBE0AC)   | 45         |
| 3.4 Ergebnisse zu den Wechselwirkungen zweier benachbarter Basenpaare in DNA                                      | 51         |
| 3.4.1 Vergleich der Ergebnisse von DFT-SAPT(LPBE0AC) mit supermolekularen Methoden                                | 51         |
| 3.4.2 Vergleich mit anderen Geometrien  | 60         |
| 3.4.3 Mehrkörperbeiträge  | 68         |
| 3.5 Analyse der Wechselwirkungsenergien und ihrer Beiträge bei Veränderung des Abstandes zwischen den Basenpaaren | 80         |
| <b>4 Ergebnisse Teil II - Interkalation zwischen benachbarten Basenpaaren</b>                                     | <b>87</b>  |
| 4.1 Funktion und Wirkung von Interkalatoren   | 87         |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 4.1.1    | Proflavin . . . . .   | 88         |
| 4.1.2    | Ditercalinium . . . . .   | 89         |
| 4.1.3    | Epiadriamycin (auch: „Epirubicin“ oder „Ellence“) . . .   | 93         |
| 4.2      | Vorbereitung der ausgewählten Strukturen . . . . .  | 95         |
| 4.3      | Ergebnisse für die Wechselwirkung der drei Interkalatoren mit<br>ihren benachbarten Basenpaaren . . . . . | 100        |
| 4.3.1    | Ergebnisse zur Interkalation von Proflavin zwischen zwei<br>Basenpaaren . . . . .                         | 100        |
| 4.3.2    | Ergebnisse zur Interkalation des Ditercaliniums zwischen<br>zwei benachbarten Basenpaaren . . . . .       | 109        |
| 4.3.3    | Ergebnisse zur Interkalation von Epiadriamycin zwischen<br>zwei benachbarten Basenpaaren . . . . .        | 112        |
| <b>5</b> | <b>Ergebnisse Teil III - HIV-1-Reverse Transkriptase und die Wechselwirkung mit R86183/R82813</b>         | <b>128</b> |
| 5.1      | Allgemeine Einführung zum HIV . . . . .   | 128        |
| 5.1.1    | Morphologie und Lebenszyklus des HIV . . . . .  | 130        |
| 5.1.2    | Das Enzym <i>Reverse Transkriptase</i> . . . . .  | 133        |
| 5.1.3    | Pharmazeutische Wirkstoffe und ihre Effektivität gegen<br>HIV . . . . .                                   | 134        |
| 5.2      | Ergebnisse für die Wechselwirkungen von TIBO mit verschiedenen<br>Aminosäuren . . . . .                   | 142        |
| 5.2.1    | Einführung . . . . .  | 142        |
| 5.2.2    | Gruppe 1: 8-Cl-TIBO-M-K101/W-K101 und 9-Cl-TIBO-<br>K-101 . . . . .                                       | 143        |
| 5.2.3    | Gruppe 2: 8-Cl-TIBO-M-Y181/W-Y181 und 9-Cl-TIBO-<br>Y-181 . . . . .                                       | 145        |
| 5.2.4    | Gruppe 3: 8-Cl-TIBO-M-Y188/W-Y188 und 9-Cl-TIBO-<br>Y-188 . . . . .                                       | 149        |
| 5.2.5    | DFT-SAPT-Berechnungen mit LPBE0AC . . . . .   | 152        |
| <b>6</b> | <b>Zusammenfassung und Ausblick</b>   | <b>156</b> |
| <b>A</b> | <b>Anhang</b>   | <b>162</b> |
| A.1      | Tabellen . . . . .  | 162        |
| A.1.1    | Methodenvergleich für A- und B-DNA (Geometrien mit<br>gemittelten Parametern aus <i>3DNA</i> ) . . . . .  | 162        |
| A.1.2    | Wechselwirkungsenergien für die Tetramer-Geometrien<br>(B-DNA) von Šponer <i>et. al.</i> . . . . .        | 163        |

|                             |   |            |
|-----------------------------|---|------------|
| A.1.3                       | Mehrkörperbeiträge erhalten mit Hartree-Fock, MP2 und SCS-MP2 . . . . .   | 164        |
| A.1.4                       | Zweikörperbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) für die Tetramere aus gemittelten Parametern . . . . .   | 172        |
| A.1.5                       | Vergleich der Gesamtwechselwirkungsenergien im vollen Tetramer Basissatz mit der Summe der Zwei-Körper-Beiträge im Dimer-Basissatz für A- und B-DNA . . . . . | 184        |
| A.1.6                       | Energiebeiträge aus DFT-SAPT für die Interkalatoren in Wechselwirkung mit den benachbarten Basenpaaren . . . . .  | 186        |
| A.2                         | Erklärung . . . . .   | 187        |
| A.3                         | Danksagung . . . . .  | 188        |
| A.4                         | Lebenslauf . . . . .  | 190        |
| A.5                         | Bereits erschienene Veröffentlichung im Rahmen dieser Arbeit . . . . .  | 191        |
| A.6                         | Poster . . . . .  | 192        |
| <b>Literaturverzeichnis</b> |   | <b>193</b> |

# Abbildungsverzeichnis

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.1  | Verschiedene Arten der Wechselwirkungen und deren Aufteilung in die DFT-SAPT-Beiträge in kJ/mol . . . . .                                | 7  |
| 2.1  | Die Genauigkeit bekannter Funktionale. . . . .   | 21 |
| 2.2  | Darstellung der Rechenprozedur inkl. aller Rechnungen zur Erzeugung der Monomer-Orbitale. . . . .  | 26 |
| 2.3  | Darstellung der Rechenprozedur für die Induktionseffekte höherer Ordnung ( $\delta_{HF}$ -Korrektur). . . . .                            | 26 |
| 3.1  | Die verschiedenen DNA-Typen. . . . .   | 31 |
| 3.2  | Verschiedene Basenpaar-Geometrien. . . . .   | 32 |
| 3.3  | Eine Guanin-Tetrade. . . . .   | 33 |
| 3.4  | Bildliche Darstellung der 3-DNA-Parameter. . . . .   | 38 |
| 3.5  | Schematische Darstellung der Basenpaar-Erzeugung mit 3DNA. . . . .   | 39 |
| 3.6  | Die verwendeten Tetramere aufgebaut aus gemittelten Parametern. . . . .  | 40 |
| 3.7  | Ergebnisse für A-DNA bei Verwendung unterschiedlicher Methoden in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 52 |
| 3.8  | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Einzelbeiträge für A-DNA in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 53 |
| 3.9  | Ergebnisse für B-DNA bei Verwendung unterschiedlicher Methoden (aVTZ). . . . .   | 56 |
| 3.10 | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Einzelbeiträge für B-DNA in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 57 |
| 3.11 | Von J. Šponer zur Verfügung gestellte Geometrien. . . . .  | 61 |
| 3.12 | Methodenvergleich für Šponers Geometrien (aVTZ). . . . .   | 62 |
| 3.13 | Vergleich der Stapelwechselwirkungsenergien aus DFT-SAPT (LPBE0AC) für gemittelte Geometrien und die J.Šponers in kJ/mol (aVTZ). . . . . | 63 |
| 3.14 | Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) für Šponers Tetramere in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 64 |
| 3.15 | Vergleich von Dispersions- und Austauschbeiträgen für Šponers Geometrien und denen aus gemittelten B-DNA-Parametern. . . . .             | 66 |

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 3.16 | Einteilung in Inter- und Intra-Stacking zur Erklärung des Zweikörperbeitrages bezogen auf die Tetramere. . . . .  | 68  |
| 3.17 | Einteilung eines Tetramers in die vier möglichen Trimere zur Berechnung des Dreikörperbeitrags. . . . .   | 69  |
| 3.18 | Aufteilung der Gesamtwechselwirkungsenergien in Zwei-, Drei- und Vierkörper-Beiträge für beide DNA-Typen erhalten mit SCS-MP2 in kJ/mol (aVTZ). . . . .                     | 70  |
| 3.19 | Aufteilung der Dreikörperbeiträge einmal im vollen Basissatz und im Trimer-Basissatz für Hartree-Fock und SCS-MP2 in kJ/mol (aVTZ) für A- (oben) und B-DNA (unten). . . . . | 73  |
| 3.20 | Vergleich der Vierkörperbeiträge erhalten mit SCS-MP2 und Hartree-Fock für A- und B-DNA in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 74  |
| 3.21 | Die vier Dimere und ihre Addition zu einem Zweikörperbeitrag. . . . .   | 75  |
| 3.22 | Vergleich der gesamten Mehrkörperbeiträge, die mit verschiedenen Methoden erhalten wurden, für beide DNA-Typen in kJ/mol (aVTZ). . . . .                                    | 78  |
| 3.23 | Schematische Darstellung, wenn das zweite/mittlere Basenpaar entfernt wird. . . . .   | 80  |
| 3.24 | Exemplarische Strukturen eines Tetramers bei Fehlen des mittleren Basenpaares. . . . .  | 80  |
| 3.25 | Verhalten von Dispersions- und Austauschbeitrag bei großem $R$ . . . . .  | 83  |
| 4.1  | Einige bekannte DNA-Interkalatoren. . . . .   | 88  |
| 4.2  | Der Bisinterkalator Ditercalinium in der Seitenansicht. . . . .   | 90  |
| 4.3  | Vergleich der Linker von Ditercalinium und Flexi-Di. . . . .  | 91  |
| 4.4  | Der Interkalator Epiadriamycin ohne Seitenkette alleine (links) und in der Aufsicht zwischen den zwei Basenpaaren (rechts). . . . .   | 93  |
| 4.5  | Lage des Proflavins zwischen den Basenpaaren. . . . .   | 95  |
| 4.6  | Schema zur Erhaltung des Dimer-Ansatzes für DFT-SAPT. . . . .   | 96  |
| 4.7  | Lage des Ditercaliniums innerhalb eines DNA-Stranges (Ausschnitt aus der Röntgenstruktur <i>ddd030</i> ). . . . .   | 97  |
| 4.8  | Das verwendete Ditercalinium-Modell mit optimierten H-Atom-Positionen. . . . .  | 98  |
| 4.9  | Die verschiedenen in der Arbeit verwendeten Varianten des Epiadriamycins. . . . .   | 98  |
| 4.10 | DFT-SAPT (LPBE0AC)-Energiebeiträge für Proflavin in kJ/mol (aVTZ). . . . .  | 101 |
| 4.11 | Einfärbung der Überdeckungsregionen von Proflavin mit Basenpaar 1 (links) und Basenpaar 2 (rechts). . . . .   | 102 |



|      |  |     |
|------|--|-----|
| 4.12 | Das geladene Proflavin. . . . .  | 104 |
| 4.13 | Vergleich der DFT-SAPT(LPBE0AC)-Beiträge für das neutrale und das protonierte Proflavin in Wechselwirkung mit Basenpaar 1 in kJ/mol (aVTZ). . . . .  | 106 |
| 4.14 | Vergleich der DFT-SAPT(LPBE0AC)-Beiträge für das neutrale und das protonierte Proflavin in Wechselwirkung mit Basenpaar 2 in kJ/mol (aVTZ) . . . . . | 107 |
| 4.15 | Aufsicht des ausgewählten Polyzyklus des Ditercaliniums mit seinen beiden Basenpaaren. . . . .   | 109 |
| 4.16 | DFT-SAPT-Energiebeiträge für Ditercalinium in Wechselwirkung mit den Basenpaaren CG und GC. . . . .  | 110 |
| 4.17 | Das neutrale Epiadriamycin ohne Seitenkette. . . . .   | 112 |
| 4.18 | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Energiebeiträge für Epiadriamycin in Wechselwirkungen mit beiden Basenpaaren. . . . .  | 114 |
| 4.19 | Lage des Epiadriamycins (ohne SK) zum AT-Basenpaar. . . . .  | 115 |
| 4.20 | H-Brücken zwischen Epiadriamycin (ohne SK) und dem GC-Basenpaar. . . . .   | 116 |
| 4.21 | Epiadriamycin mit vollständiger Seitenkette (neutrale und protonierte Variante). . . . .   | 118 |
| 4.22 | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Beiträge für protoniertes und neutrales Epiadriamycin mit Basenpaar 1 in kJ/mol (aVDZ). . . . .                                    | 120 |
| 4.23 | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Beiträge für protoniertes und neutrales Epiadriamycin mit Basenpaar 2 in kJ/mol (aVDZ) . . . . .                                   | 121 |
| 4.24 | H-Brücken zwischen Epiadriamycin und Cytosin. . . . .  | 122 |
| 4.25 | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Energiebeiträge für alle drei Varianten des Epiadriamycins in Wechselwirkung mit Basenpaar 1 in kJ/mol (aVDZ). . . . .             | 123 |
| 4.26 | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Energiebeiträge für alle drei Varianten des Epiadriamycins in Wechselwirkung mit Basenpaar 2 in kJ/mol (aVDZ). . . . .             | 124 |
| 4.27 | Ausschnitte aus zwei gleichen Bereichen der Strukturen von Epiadriamycin in Wechselwirkung mit dem GC-Basenpaar. . . . .                             | 125 |
| 5.1  | Immunantwort unter Berücksichtigung der Interleukin-Familie. . . . .   | 129 |
| 5.2  | Vereinfachte Darstellung der Zellulären Immunantwort. . . . .  | 129 |
| 5.3  | Lebenszyklus des HIV. . . . .  | 131 |
| 5.4  | Das überlappende HIV-Genom. . . . .  | 132 |
| 5.5  | Das Enzym Reverse Transkriptase. . . . .   | 133 |
| 5.6  | Auswahl Nicht-nukleosidaler Reverser-Transkriptase Inhibitoren. . . . .  | 136 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 5.7  | Die NNRTIs 8Cl-TIBO (R86183) und 9Cl-TIBO (R82913). . . .  | 137 |
| 5.8  | 8- und 9-Cl-TIBOs Lage in der Proteintasche der Reversen Transkriptase. . . . .  | 139 |
| 5.9  | Die verwendeten neun Systeme aus TIBO und je einer Aminosäure. . . . .   | 141 |
| 5.10 | DFT-SAPT(PBE0)-Energiebeiträge für Gruppe 1 (aVTZ) . . .   | 144 |
| 5.11 | Wasserstoffbrücken zwischen Lysin101 und TIBO. . . . .   | 145 |
| 5.12 | Die beiden Aminosäuren Tyrosin und Cytosin. . . . .  | 146 |
| 5.13 | DFT-SAPT(PBE0)-Energiebeiträge für Gruppe 2 (aVTZ). . . .  | 147 |
| 5.14 | Links: Die zur Repulsion führenden Kontakte zwischen TIBO und Tyrosin 181, Rechts: CH- $\pi$ -Wechselwirkung zwischen TIBO und Tyrosin181. . . . . | 148 |
| 5.15 | DFT-SAPT(PBE0)-Energiebeiträge für Gruppe 3 (aVTZ) . . .   | 150 |
| 5.16 | Die zur Repulsion führenden Kontakte zwischen TIBO und Tyrosin 188. . . . .  | 151 |
| 5.17 | Wechselwirkungsbeiträge von 8-Cl-TIBO mit Lysin101 unter Verwendung unterschiedlicher Funktionale in kJ/mol (aVTZ). .                              | 153 |
| 5.18 | Wechselwirkungsbeiträge von 9-Cl-TIBO mit Tyrosin188 unter Verwendung unterschiedlicher Funktionale in kJ/mol (aVTZ). .                            | 154 |

## Tabellenverzeichnis

|      |   |    |
|------|---|----|
| 3.1  | DNA-Parameter aus <i>3DNA</i> . . . . .   | 37 |
| 3.2  | Ergebnisse der Testrechnungen mit wellenfunktionsbasierten Methoden in kJ/mol (aVDZ) für beide DNA-Typen. . . . . | 43 |
| 3.3  | Ionisationspotenziale für DNA-Basenpaare und einzelne Basen. . . . .  | 44 |
| 3.4  | HOMO-Energien für DNA-Basenpaare und einzelne Basen. . . . .  | 45 |
| 3.5  | Asymptotische Korrekturen für DNA-Basenpaare und einzelne Basen in Hartree. . . . .                               | 45 |
| 3.6  | DFT-SAPT(PBE0AC) - Einzelbeiträge für A-DNA in kJ/mol (aVDZ). . . . .   | 46 |
| 3.7  | Methodenvergleich für A-DNA (aVDZ). . . . .   | 47 |
| 3.8  | DFT-SAPT(PBE0AC) - Einzelbeiträge für B-DNA in kJ/mol (aVDZ). . . . .   | 47 |
| 3.9  | Methodenvergleich für B-DNA (aVDZ). . . . .   | 48 |
| 3.10 | Vergleich der beiden Funktionale LPBE0AC und PBE0AC für die Tetramere der A-DNA. . . . .                          | 49 |
| 3.11 | Vergleich der beiden Funktionale LPBE0AC und PBE0AC für die Tetramere der B-DNA. . . . .                          | 50 |
| 3.12 | Methodenvergleich für A-DNA (aVTZ). . . . .   | 51 |
| 3.13 | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Energiebeiträge für A-DNA in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 54 |
| 3.14 | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages (A-DNA). . . . .   | 54 |
| 3.15 | Methodenvergleich für B-DNA (aVTZ). . . . .   | 55 |
| 3.16 | DFT-SAPT(LPBE0AC)-Energiebeiträge für B-DNA in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 58 |
| 3.17 | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages (B-DNA). . . . .   | 58 |
| 3.18 | Berechnete Überlappung für A- und B-DNA (aVTZ). . . . .   | 59 |
| 3.19 | Veränderte Parameter bei Šponers Geometrien. . . . .  | 60 |
| 3.20 | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages für Šponers Geometrien in kJ/mol. . . . .                              | 65 |
| 3.21 | Vergleich der Überlappung für Šponers Tetramere und denen aus gemittelten Parametern. . . . .                     | 67 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 3.22 | Dreikörper und Zweikörper-Beiträge im vollen Basissatz und im kleineren Basissatz berechnet für beide DNA-Typen. . . . .   | 72  |
| 3.23 | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages aus der Summe der Zweikörperbeiträge für A-DNA in kJ/mol. . . . .   | 76  |
| 3.24 | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages aus der Summe der Zweikörperbeiträge für B-DNA in kJ/mol. . . . .   | 77  |
| 3.25 | Dreikörperbeiträge berechnet mit DFT-SAPT(LPBE0AC) in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 79  |
| 3.26 | Vergleich der Drei- und Vier-Körperbeiträge erhalten mit SCS-MP2 (voller Tetramer Basissatz) und DFT-SAPT (LPBE0AC, im Trimer-Basissatz) in kJ/mol (aVTZ). . . . .                               | 79  |
| 3.27 | Methodenvergleich für A- und B-DNA in kJ/mol (aVTZ) bei Abwesenheit des mittleren Basenpaares. . . . .   | 81  |
| 3.28 | Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) für beide DNA-Typen bei Fehlen des mittleren Basenpaares in kJ/mol (aVTZ). . . . .  | 82  |
| 3.29 | Berechnete Überlappung für beide DNA-Typen bei Fehlen des mittleren Basenpaares. . . . .   | 84  |
| 4.1  | Angabe der NDB-Einträge der ausgewählten Interkalatoren. . .   | 95  |
| 4.2  | Asymptotische Korrektur für Proflavin. . . . .   | 100 |
| 4.3  | Methodenvergleich für neutrales Proflavin. . . . .   | 100 |
| 4.4  | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages des neutralen Proflavins. . . . .   | 103 |
| 4.5  | Asymptotische Korrektur für das protonierte Proflavin. . . . .   | 104 |
| 4.6  | Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden zwischen protoniertem Proflavin und den Basenpaaren in kJ/mol (aVTZ). . . . .  | 105 |
| 4.7  | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages des protonierten Proflavins. . . . .  | 107 |
| 4.8  | Asymptotische Korrektur für Ditercalinium. . . . .   | 109 |
| 4.9  | Methodenvergleich für Ditercalinium. . . . .   | 110 |
| 4.10 | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages für Ditercalinium. .  | 111 |
| 4.11 | Asymptotische Korrektur für neutrales Epiadriamycin. . . . .   | 112 |
| 4.12 | Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden für das neutrale Epiadriamycin ohne Seitenkette in Wechselwirkung mit den beiden Basenpaaren in kJ/mol (aVDZ). . . . . | 113 |

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 4.13 | Asymptotische Korrektur für neutrales und protoniertes Epiadriamycin. . . . .   | 118 |
| 4.14 | Methodenvergleich für die zwei Varianten mit vollständiger Seitenkette des Epiadriamycins. . . . .                    | 119 |
| 5.1  | Die Aufteilung der neun Systeme in drei Untergruppen. . . . .   | 140 |
| 5.2  | Methodenvergleich für Gruppe 1 in kJ/mol (aVTZ). . . . .  | 143 |
| 5.3  | DFT-SAPT(PBE0)-Energiebeiträge für Gruppe 1 (aVTZ). . . . .   | 145 |
| 5.4  | Methodenvergleich für Gruppe 2 (aVTZ). . . . .  | 146 |
| 5.5  | DFT-SAPT(PBE0)-Energiebeiträge für Gruppe 2 (aVTZ). . . . .   | 148 |
| 5.6  | Methodenvergleich für Gruppe 3 (aVTZ). . . . .  | 149 |
| 5.7  | DFT-SAPT(PBE0)-Energiebeiträge für Gruppe 3 (aVTZ) . . . . .  | 151 |
| 5.8  | CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages für die neun betrachteten Systeme. . . . .                                 | 152 |
| 5.9  | Asymptotische Korrektur für die ausgewählten Strukturen. . . . .  | 152 |
| 5.10 | DFT-SAPT-Energiebeiträge für TIBO und Lysin101 unter Verwendung verschiedener Funktionale in kJ/mol (aVTZ). . . . .   | 153 |
| 5.11 | DFT-SAPT-Energiebeiträge für TIBO und Tyrosin101 unter Verwendung verschiedener Funktionale in kJ/mol (aVTZ). . . . . | 154 |
| A.1  | Methodenvergleich für A-DNA in kJ/mol (aVTZ) . . . . .  | 162 |
| A.2  | Methodenvergleich für B-DNA in kJ/mol (aVTZ) . . . . .  | 162 |
| A.3  | Methodenvergleich für Šponers Geometrien in kJ/mol (aVTZ). . . . .  | 163 |
| A.4  | Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) für Šponers Geometrien in kJ/mol (aVTZ). . . . .                       | 163 |
| A.5  | Energien der Stapelwechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (A-DNA). . . . .                       | 164 |
| A.6  | Zweikörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (A-DNA). . . . .                               | 165 |
| A.7  | Dreikörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (A-DNA). . . . .                               | 166 |
| A.8  | Vierkörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (A-DNA). . . . .                               | 167 |
| A.9  | Energien der Stapelwechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (B-DNA). . . . .                       | 168 |
| A.10 | Zweikörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (B-DNA). . . . .                               | 169 |
| A.11 | Dreikörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (B-DNA). . . . .                               | 170 |

|  |     |
|--|-----|
| A.12 Vierkörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (B-DNA). . . . .   | 171 |
| A.13 Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT in kJ/mol (aVDZ/A-DNA). . . . .  | 173 |
| A.14 Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT in kJ/mol (aVTZ/A-DNA). . . . .  | 175 |
| A.15 Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT in kJ/mol (aVQZ/A-DNA). . . . .  | 177 |
| A.16 Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT in kJ/mol (aVDZ/B-DNA). . . . .  | 179 |
| A.17 Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT in kJ/mol (aVTZ/B-DNA). . . . .  | 181 |
| A.18 Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT in kJ/mol (aVQZ/B-DNA). . . . .  | 183 |
| A.19 Aufsummierte DFT-SAPT/LPBE0AC-Beiträge berechnet im Dimer-Basissatz gegenüber den im Tetramer-Basissatz berechneten DFT-SAPT-Wechselwirkungsenergien in kJ/mol (aVTZ/A-DNA) . . | 184 |
| A.20 Aufsummierte DFT-SAPT/LPBE0AC-Beiträge berechnet im Dimer-Basissatz gegenüber den im Tetramer-Basissatz berechneten DFT-SAPT-Wechselwirkungsenergien in kJ/mol (aVTZ/B-DNA) . . | 185 |
| A.21 DFT-SAPT Energiebeiträge für die Wechselwirkung der ausgewählten Interkalatoren mit ihren Basenpaaren in kJ/mol . . .   | 186 |





© Carl Goodman

Vorherige Seite: Die Verbindung zwischen DNA und dem Leben demonstriert  
am Phänotyp von Blumen.  
(Bild mit freundlicher Genehmigung von Carl Goodman.)



# 1 Einleitung

## 1.1 Was die Welt zusammenhält...

... ist immer noch ein Rätsel.

Um dieses Rätsel zu lösen, muss in kleinen Schritten vorgegangen werden. In den letzten Jahren ist das Gebiet der sog. „Life-Sciences“ aufgeblüht zu einem Gebiet, das die Grenzen zwischen den bekannten Naturwissenschaften zusehends auflöst und die verschiedenen Zweige miteinander in Verbindung bringt. Besonders biochemische Prozesse und die dazu gehörigen Mechanismen, die z. B. in zellulärem Medium ablaufen, sind von Interesse. Das Schlagwort „Signaltransduktion“ sei hier genannt. Dieser Begriff schließt praktisch alles ein, was auf biochemischer Ebene geschieht, also regulatorische wie inhibitorische Prozesse. Die in einer Zelle und ihrem wässrigen Medium ablaufenden Vorgänge unterliegen empfindlichen, sehr präzise eingestellten Fließgleichgewichten, welche durch Proteine und Zellorganellen - im Fall der Eukaryonten - aufrechterhalten und reguliert werden [1, 2]. Die Zellen selbst sind überaus stabil gegen externe Einflüsse, verhalten sich aber gleichzeitig auch flexibel gegenüber diesen.

Richtig interessant wird es aber in dem Moment, wo diese Gleichgewichte zusammenbrechen. Sind die daraus resultierenden Schädigungen zu stark, tritt der programmierte Zelltod (*Apoptose*) ein, das heißt, die Zelle wird kontrolliert in ihre Bestandteile zerlegt. Dies kann sowohl eine einzelne Zelle, als auch einen ganzen Zellverband betreffen. Der Prozess der Apoptose verbraucht Energie in Form von Adenosin-Triphosphat (ATP) und unterliegt ebenfalls einem eigenen Signalweg (näheres in [3]).

Einer der wichtigsten Signalwege ist für die Zellteilung verantwortlich. Bei seiner Störung entsteht Krebs. Auf biochemischer Ebene bedeutet Krebs nichts anderes als unkontrollierte Zellteilung. Die Folgen für den Organismus sind weitreichend und meistens lethal. Die einzige Chance, den Krebs und seine Metastasierung aufzuhalten, besteht in wirksamen Medikamenten. Die Entwicklung ist jedoch teuer und es dauert etwa 14 Jahre bis ein Medikament von der ersten Idee aus die kommerzielle Marktreife erreicht [4].

Biochemische Prozesse sind dynamischer Natur. Um diese zu verstehen, werden vielfach molekulardynamische Simulationen durchgeführt. Diese auf klassischer Mechanik beruhende Methode verwendet Kraftfelder zur empirischen Beschreibung von Systemen, die gut und gerne aus mehr als  $10^5$ -  $10^6$  Atomen bestehen können. In molekulardynamischen Simulationen können Bedingungen wie Lösungsmittel, Temperatur, Druck und Volumen in die Berechnungen eingeschlossen werden. Die Beschreibung sowohl kovalenter wie auch nicht-kovalenter Wechselwirkungen spielt hierbei eine große Rolle. Die Voraussetzung zur korrekten Beschreibung genau dieser Kräfte ist aber ein gut gewähltes Kraftfeld, dessen Parameter richtig ermittelt und implementiert wurden. Die Parameter zur Beschreibung kovalenter Bindungen sind in Kraftfeldern eingebaut. Liegen genügend empirische Daten vor, erweist sich dies als unproblematisch. Abhängig von der Fragestellung können die Daten in verschiedener Form vorliegen.

Die zu  $\frac{1}{R^n}$  proportionalen Kräfte mit großer Reichweite, aber auch die kurzreichweitigen, die sich proportional zu  $e^{-\alpha R}$  verhalten (z.B. Austausch-Überlappungs-Repulsionseffekte), sind relevant. Für einige Moleküle sind Stapelwechselwirkungen besonders wichtig, z.B. DNA-Doppelstränge, das heißt die Dispersion muss in dem betreffenden Kraftfeld richtig implementiert sein. Auch die Elektrostatik darf nicht vernachlässigt werden, weil sie stark von der Orientierung der betrachteten Moleküle abhängt.

Einige bekannte Kraftfelder sollen kurz vorgestellt werden:

Das OPLS-Kraftfeld kann laut *Pranata et. al.* [6] zum Beispiel zur Beschreibung von Nukleotid-Wechselwirkungen innerhalb eines DNA-Stranges benutzt werden. Dieses Kraftfeld enthält Lennard-Jones Parameter für einzelne Atome wie Sauerstoff, Stickstoff und Kohlenstoff, aber auch spezielle Parameter für Wasserstoffbrückenkontakte. Für die Behandlung mehrerer Wassermoleküle wird oft das TIP4P-Modell gewählt (näheres in [7]). Die entsprechenden Parameter wurden zuvor so ausgewählt, dass die experimentell erhaltenen thermodynamischen Eigenschaften des Systems korrekt wieder gegeben werden. In vielen Fällen werden die Purin- und Pyrimidinbasen der DNA (Deoxyribonucleicacid) als planar angesehen und entsprechend behandelt. Es ist aber bekannt, dass die Aminogruppe der Base Guanin alles andere als planar ist. Bei Kraftfeldern wie AMBER, CHARMM und dem bereits genannten OPLS wird dennoch die Planarität der einzelnen Moleküle vorausgesetzt [8]. 2003 wurde eine Neu-Parametrisierung des Cornell-Kraftfeldes durch *Ryjaček et. al.* vorgestellt, welche die Nichtplanarität der Aminogruppe berücksichtigt. Erhalten wurden die Parameter, indem die verschiedenen DNA-Basen mit quantenche-

mischen Methoden (auf 6-311G(2df,p)- Niveau) einzeln berechnet wurden, so dass am Ende 12 neue Parameter, die im wesentlichen Winkel sind, implementiert wurden [8].

Etwa ein Jahr zuvor, also 2002, erklärte *Vorobjev* [9] in einem Review ausführlich, dass die Implementierung neuer Parameter in Kraftfelder nicht nur der Kenntnis genereller Strukturen bedürfe, sondern z.B. auch einzelne Ionen und deren Eigenschaften korrekt erfasst werden müssten. Gerade Ionen spielen eine essentielle Rolle für Proteinfunktionalität und DNA-Protein-Komplexe, wie sie z.B. auf Replikations- und Transkriptionsebene vorkommen.

Eine ganz neue Studie von *Paton* und *Goodman* zeigt den Vergleich der zur Zeit bekanntesten und erfolgreichsten Kraftfelder, die zur Behandlung von Wasserstoffbrücken und Testsätzen, welche Moleküle mit  $\pi$ -Systemen enthielten, benutzt wurden. Hierbei wurden OPLSAA [10] und MMFF94s [11] als die beiden Kraftfelder identifiziert, welche die beste Übereinstimmung mit dem von *Hobza et. al.* vorgestellten quantenchemisch berechneten JSCH-2005 und S22-Testsätzen [21] lieferte. Die Autoren gaben jedoch an, dass die Parameter zur Beschreibung von Wasserstoffbrücken noch nicht gut genug seien und die Referenzenergien deswegen unterschätzt wurden [12].

Anhand dieser Beispiele ist deutlich geworden, dass die Verwendung von Kraftfeldern zur Beschreibung von biologischen Makromolekülen offensichtlich Probleme mit sich bringt, weil nicht mit letzter Sicherheit eine Aussage getroffen werden kann, wie verlässlich das Kraftfeld ist.

Bis hierhin ist also klar: Zur Klärung biochemischer Prozesse und Mechanismen werden spezielle Kraftfeld-Parameter benötigt. Aber woher bekommt man sie?

Genau auf dieser Ebene steigt die theoretische Chemie und das ihr zugehörige Gebiet der Quantenchemie ein. Auf der Größenskala, auf der man sich dort bewegt, gelten andere physikalische Regeln.

Die Rede ist natürlich von der Quantenmechanik, die von Erwin Schrödingers berühmter Gleichung  $\hat{H}\Psi = E\Psi$  ausgeht (näheres in [13]).

Anfangen bei der Beschreibung des Spektrums des Wasserstoff-Atoms hat sie eine lange Erfolgsgeschichte vorzuweisen. Sie hat bedauerlicherweise aber auch ihre Schwierigkeiten. Eine dieser Schwierigkeiten besteht ganz klar in der Beschreibung großer Systeme mit vielen Elektronen. Außer den bekannten ab initio Methoden wie *SCF* (*Self Consistent Field*), Møller-Plesset Störungstheorie [14] und CCSD(T) (näheres in [15]), existiert zur Beschreibung molekularer Systeme auch noch die Dichtefunktional-Theorie (DFT), die vom Hohenberg-Kohn-Theorem ausgeht [16]. Dieses besagt, dass die Energie durch eine ge-

gebene Dichte eindeutig bestimmt ist. Durch die Formulierung der DFT von *Kohn* und *Sham* [17] fließt das sogenannte *Austausch-Korrelationsfunktional* in die Berechnung der Energie ein, welches von der Elektronendichte abhängt. Für diese gibt es inzwischen viele verschiedene Modelle.

*Dobson et. al.* stellten 2004 fest, dass *LDA* (*Local Density Approximation*) und das einfachste dieser Modelle, die GGA-Klasse (*General Gradient Approximation*), die Dispersionsenergie als wichtigen langreichweitigen Beitrag zur Wechselwirkungsenergie zwischen Molekülen nicht korrekt wiedergeben [18]. Für die langreichweitigen Kräfte, also die Dispersion, ist diese asymptotische Korrektur allerdings wichtig und muss unbedingt richtig wiedergegeben werden.

Da die Dispersionsenergie gerade für  $\pi - \pi$ -Wechselwirkungen entscheidend ist, wandten sich *Zhao et. al.* den DNA-Basenpaaren zu und stellten, fest, dass das häufig verwendete B3LYP-Funktional die Stabilsierungsenergie um 100% verfehlt. Als noch am besten geeignetes Funktional gaben sie das PWB86K-Funktional an [19].

Um die Schwächen der Funktionale auszugleichen, wurde von *Lin et. al.* ein neuer Ansatz in Form von DCACP (*Dispersion-corrected atom centered potentials*) vorgestellt [20], der speziell für nicht-kovalente Wechselwirkungen mit *Car-Parinello*-Molekulardynamik angewendet werden kann. Als Testsystem wurde ebenfalls ein Ausschnitt aus einem DNA-Strang ausgewählt und mit MP2-Daten verglichen. MP2 überschätzte die Energien sehr stark, während die DCACPs in Kombination mit *BLYP* im Vergleich mit Methoden wie *DFT-SAPT* und *BLYP* im Vergleich mit den CCSD(T)-Referenzwerten am besten abschnitten.

DFT wird normalerweise als supermolekularer Ansatz verwendet, dessen Ergebnis eine Zahl für die Gesamtwechselwirkung ist. Seit einiger Zeit ist es jedoch möglich, auch größere Systeme mittels quantenchemischer Methoden zu berechnen und hierbei die Wechselwirkungsenergie nicht in Form einer einzelnen Zahl zu erhalten, sondern konkrete Energien für bestimmte Beiträge zur Gesamtenergie zu berechnen. Genau dieser spezielle Ansatz der symmetrieadaptierten Störungstheorie (DFT-SAPT) [24] wird überwiegend in der hier vorliegenden Arbeit verwendet.

Die Gesamtenergie spaltet sich im Rahmen von SAPT in die folgenden Einzelbeiträge auf: Die Elektrostatik  $E_{el}^{(1)}$ , den Austausch  $E_{exch}^{(1)}$ , die Induktion  $E_{ind}^{(2)}$ , die Dispersion  $E_{disp}^{(2)}$  sowie Austausch-Induktion  $E_{exch-ind}^{(2)}$  und Austausch-Dispersion  $E_{exch-disp}^{(2)}$  (Details s. Kapitel 2). Anhand von Abb. [1.1] wird sofort ersichtlich, wie sich die Beiträge bei den verschiedenen Arten der Wechsel-

wirkungen verändern: Bei dem Wasserdimer liegt eine Wasserstoffbrückenbindung vor. Dadurch liefert erwartungsgemäß der Elektrostatik-Beitrag den wichtigsten Teil der attraktiven Wechselwirkung. Das Argon-Dimer hingegen ist ein van-der-Waals-System und entsprechend liefert der Dispersionsbeitrag den wichtigsten Anteil. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es fließende Übergänge wie in Abb. [1.1] das Ethin-Benzol-Dimer zeigt. Hier liegt eine  $CH - \pi$ -Wechselwirkung vor, welche sowohl betragsweise einen hohen Austausch-, aber auch einen großen Dispersionsbeitrag aufweist.

Erst die Kenntnis der Größe der verschiedenen Energiebeiträge erlaubt die Charakterisierung der Wechselwirkung und ermöglicht es, Kraftfelder, deren intermolekulare Anteile in der Regel auf Lennard-Jones-Potentialen in Verbindung mit Coulomb-Wechselwirkung zwischen Partialladungen beruhen, systematisch zu verbessern.

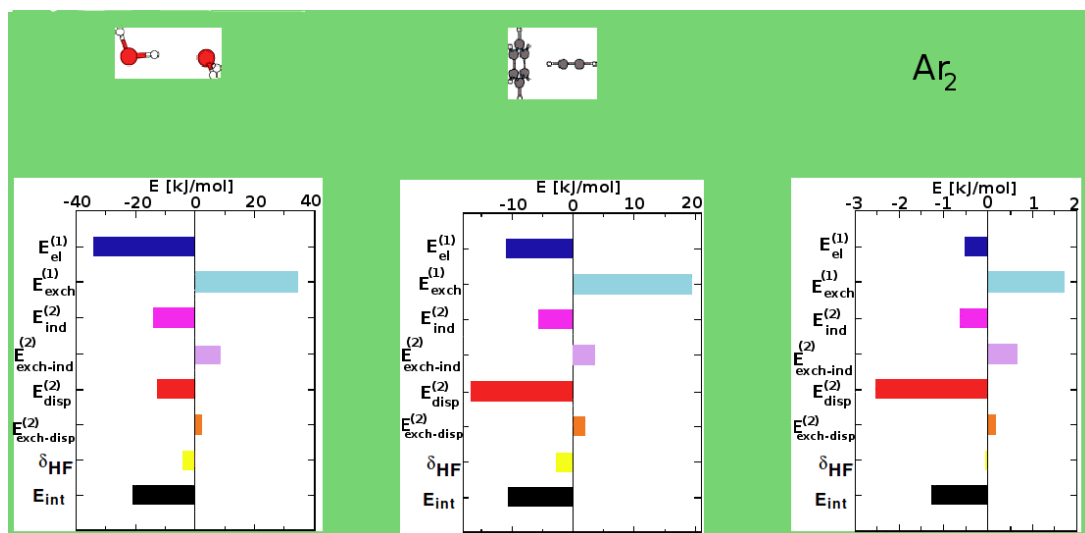


Abbildung 1.1: Verschiedene Arten der Wechselwirkungen und deren Aufteilung in die DFT-SAPT-Beiträge in kJ/mol, nach [53, 48].

Diese Arbeit beschäftigt sich mit mehreren Fragen:

Wie genau teilt sich die Gesamtenergie auf und welchen Anteil leisten die genannten, verschiedenen Beiträge bei Betrachtung von biochemischen Modellsystemen. Es soll die Frage beantwortet werden, ob einer dieser Beiträge über die anderen dominiert, wenn ein bestimmtes System zugrunde gelegt wird.

Für die in dieser Arbeit untersuchten Moleküle sind wenig experimentelle Daten vorhanden, die man in besagte Kraftfelder implementieren könnte. Diese Systeme quantenchemisch zu behandeln, ist jedoch möglich.

Zunächst galt besonderes Augenmerk den Stapelwechselwirkungen, wie sie zwischen  $\pi$ -Systemen auftreten, d.h. die Dispersionswechselwirkung war hier verstärkt von Interesse. Als biochemisch reizvolles Molekül wurde die DNA in ihren beiden häufigsten Modifikationen, also A- und B-DNA, ausgewählt. Als Subsysteme wurden Tetramere generiert, welche aus zwei übereinander liegenden Basenpaaren aufgebaut sind.

Als weitere Systeme wurden drei Interkalatoren ausgewählt, welche sich zwischen zwei Basenpaaren einlagern können. Hier war vor allem die Frage, wie sich eine Protonierung der Interkalatoren auf die Wechselwirkung auswirkt. Bei Verwendung eines Kraftfeldes würde einfach eine positive Ladung eingeführt und damit der elektrostatische Anteil der Wechselwirkungsenergie verändert, während alle anderen Beiträge unbeeinflusst bleiben würden. Genau hier zeigt DFT-SAPT seinen entscheidenden Vorteil: Es liefert nicht nur die Einzelbeiträge, sondern zeigt auch genau deren individuelle Veränderungen. Die Auswirkungen der Protonierung werden unmittelbar sichtbar.

Weniger um Stapelwechselwirkungen, dafür aber mehr um elektrostatische und andere Wechselwirkungen geht es bei dem dritten untersuchten System. Dieses besteht aus verschiedenen Aminosäuren, die in Wechselwirkung zu einem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff stehen. Die zugrunde gelegte Fragestellung bezieht sich auf ein Phänomen, das auf biochemischem Maßstab andauernd vorkommt: Mutationen. Wie aber wirkt sich eine Mutation auf die Wechselwirkung mit dem Wirkstoff wirklich aus? Was passiert zum Beispiel, wenn eine Aminosäure an bestimmter Stelle der Proteinsequenz mutiert, und vielleicht sogar noch wichtiger: Was passiert infolgedessen mit dem Umfeld um die jetzt veränderte Spezies? Und welchen Effekt werden derartige Veränderungen auf die verschiedenen Energiebeiträge haben? Kann eine so deutliche Unterscheidung wie z.B. in Abb. [1.1] aufgedeckt werden?

Die Arbeit teilt sich in mehrere Kapitel:

Im ersten Kapitel sollen die theoretischen Grundlagen sowie die Methoden und Berechnungsprozeduren detailliert vorgestellt werden. Daran schließt sich das Kapitel zur Präsentation der Ergebnisse an. Die Ergebnisse wurden über drei Unterkapitel verteilt: Der erste Teil stellt die Ergebnisse zu den Stapelwechselwirkungen von DNA-Basenpaaren vor, der zweite diskutiert die Ergebnisse bei einer Interkalation zwischen eben diesen Basenpaaren und der dritte Teil verlässt den Zellkern und widmet sich den Wechselwirkungen zwischen einem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff und einigen ausgewählten Aminosäuren, die sich an seinem Wirkort befinden.

Zu jedem System werden die biochemischen Grundlagen kurz erläutert, da-

mit ersichtlich wird, in welchem Kontext sich die Berechnungen befinden. Anschließend werden die aus dem biochemisch relevanten Systemen abgeleiteten (eingeschränkten) Modelle vorgestellt und schließlich die dazu erhaltenen Ergebnisse diskutiert.

In einer abschließenden Zusammenfassung sollen die gestellten Fragen, soweit dies möglich ist, beantwortet und an dieser Stelle auch Kritikpunkte benannt sowie Stellung zu diesen bezogen werden.

## 2 Theoretische Einführung und Berechnungsprozeduren

In diesem Teil soll eine Einführung in die Theorie gegeben werden. Dabei werden hinreichend bekannte Methoden wie die von *Hartree* und *Fock* sowie die von *Møller* und *Plesset* entwickelte Störungstheorie nicht beschrieben werden. Spezielles Augenmerk soll auf den beiden Ansätzen liegen, deren Ergebnisse am häufigsten in dieser Arbeit verglichen werden, nämlich einer modifizierten Form der Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung (SCS-MP2) sowie der symmetrie-adaptierten Störungstheorie gekoppelt mit der Dichtefunktionaltheorie (DFT-SAPT).

Außerdem werden die in den DFT-SAPT-Rechnungen hauptsächlich verwendeten Funktionale vorgestellt und es soll begründet werden, wieso nur diese verwendet werden.

Der Abschnitt „Berechnungsprozeduren“ soll einen kurzen Einblick in Art und Abfolge der Berechnungen geben. Diese Prozedur war für die meisten der betrachteten Systeme identisch. Sollten Abweichung von diesen Prozeduren auftreten, so wird an der betreffenden Stelle explizit darauf hingewiesen.

### 2.1 Spin-Component-Scaled MP2 (SCS-MP2)

*Møller* und *Plesset* haben im Jahre 1934 ihren störungstheoretischen Ansatz vorgestellt [14]. Dieser beschränkt sich nicht nur auf die Berücksichtigung der Beiträge 2. Ordnung (MP2) im Fluktuationspotenzial, sondern kann auch die dritte (MP3), vierte Ordnung (MP4) oder noch höhere Ordnungen miteinschließen.

Inzwischen ist bekannt, dass MP2, auf das sich im folgenden beschränkt wird, z.B. Stapelwechselwirkungen sehr stark überschätzt [96]. Bei der Betrachtung von  $\pi$ -Systemen wäre es also nicht ratsam, MP2 zu verwenden oder mit MP2 erhaltene Energien als Referenzen zu benutzen (wie z.B. in [104]).

Zur Verbesserung der Berechnung von Reaktionsenergien stellte Grimme 2005 einen neuen Ansatz vor [22]: „Spin-Component-Scaled - MP2“. Als Basis dient, wie bei MP2, ein Hartree-Fock-Referenzzustand. Dieser wird durch kanonische Spinorbitale ausgedrückt (also Eigenfunktionen des Hartree-Fock-Operators).



In der Hartree-Fock-Näherung ist nur ein Teil der Elektronenkorrelation zwischen Elektronen gleichen Spins, die Fermi-Korrelation, enthalten. MP2 [14] versucht, die verbleibende Elektronen-Korrelation störungstheoretisch zu behandeln. Als Störoperator wird das Fluktuationspotenzial, d.h., die Differenz zwischen dem Elektron-Elektron-Wechselwirkungsoperator und dem gemittelten Hartree-Fock-Potenzial angesetzt.

Basierend auf MP2 wird nun von einer gestörten Wellenfunktion ausgegangen. Für die Hartree-Fock-Wellenfunktionen gilt das „Brillouin-Theorem“, das besagt, dass die Hamilton-Matrixelemente des Grundzustandes mit einfach angeregten Determinanten gleich null sind, d.h.

$$\langle \Phi | \hat{\mathcal{H}} | \Phi_i^a \rangle = 0 \quad (2.1)$$

Deswegen gehen in die Berechnung der Korrelationsenergie nur Doppelanregungen ein.

Im Rahmen von SCS-MP2 wird die Korrelationsenergie  $E_c$  in zwei Anteile zerlegt, welche auf Singulett- und Triplett-Konfigurationen zurück gehen:

$$E_c = E_S + E_T \quad (2.2)$$

S und T bezeichnen hierbei die Singulett- und Triplett-Zustände, d.h. Zustände mit folgenden Spinfunktionen:  $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$  sowie  $\alpha\beta$  (bzw.  $\beta\alpha$ ). Dabei ist

$$E_T = \frac{1}{2} \sum_{ij} e_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{\bar{i}\bar{j}} e_{\bar{i}\bar{j}} \quad (2.3)$$

sowie

$$E_S = \sum_{i\bar{j}} e_{i\bar{j}} \quad (2.4)$$

mit

$$e_{ij} = \sum_{ab} (T_{ij}^{ab} - T_{ij}^{ba}) (ia|jb) \quad (2.5)$$

$$e_{\bar{i}\bar{j}} = \sum_{\bar{a}\bar{b}} (T_{\bar{i}\bar{j}}^{\bar{a}\bar{b}} - T_{\bar{i}\bar{j}}^{\bar{b}\bar{a}}) (\bar{i}\bar{a}|\bar{j}\bar{b}) \quad (2.6)$$

$$e_{i\bar{j}} = \sum_{\bar{a}\bar{b}} T_{i\bar{j}}^{\bar{a}\bar{b}} (ia|\bar{j}\bar{b}) \quad (2.7)$$

Die Koeffizienten  $\frac{1}{2}$  in Gleichung [2.3] tragen der Tatsache Rechnung, dass zwei Kombinationen für Elektronen mit gleichem Spin existieren.

Die  $T$  sind sogenannte Anregungsamplituden. Gleichung [2.7] enthält nur eine Amplitude, da der austausch-artige Anteil  $K$  wegen eines verschwindenden Integrals über die Spin-Koordinate wegfällt und der Coulomb-artige Anteil erhalten bleibt. Die Amplituden  $T$  sehen so aus:

$$T_{ij}^{ab} = \frac{(ia|jb)}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (2.8)$$

Die Indices  $i$  und  $j$  stehen für besetzte, die Indices  $a$  und  $b$  für virtuelle Orbitale. Die  $\epsilon$ s stellen die jeweilige Orbitalenergie dar.

Der von Grimme gewählte Startpunkt hat diese Form:

$$E_{c,SCS-MP2} = p_S E_S + p_T E_T \quad (2.9)$$

Fordert man zunächst, dass die SCS-MP2-Energie mit der MP2-Energie übereinstimmt

$$p_S E_S + p_T E_T = E_S + E_T \quad (2.10)$$

so ergibt sich nach einiger Umformung für den Parameter  $p_T$ :

$$p_T = 1 - \frac{E_S}{E_T} (p_S - 1) \quad (2.11)$$

Mit MP2 werden 80 bis 85 % der Korrelationsenergie für Zweielektronensysteme wieder gegeben. Die noch fehlenden 15-20 % werden durch die Skalierung des Koeffizienten  $p_S$  erhalten.

Dazu wird  $p_S$  auf den Wert  $\frac{6}{5}$  festgelegt („Reasonable first guess“ in [22]). Das Verhältnis von  $\frac{E_S}{E_T}$  ist vom betrachteten System abhängig und variiert damit auch entsprechend. Einsetzen in Gleichung [2.11] liefert bei größeren Molekülen (z.B. Benzol) für  $p_T$  einen Wert zwischen  $\frac{1}{5}$  und  $\frac{2}{5}$ , wenn  $p_S$  festgehalten wird (Vgl. [22]). Durch [2.11] wird der Parameter  $p_T$  bei SCS-MP2 letztlich auf 0.33 festgelegt.

Im Ergebnisteil wird vorwiegend diese Methode mit den Ergebnissen aus DFT-SAPT verglichen. Die beiden Methoden sind grundverschieden, liefern jedoch für  $\pi - \pi$ -Wechselwirkungen Ergebnisse, die sehr nahe beinander liegen, wie man im dritten Teil der Arbeit sehen wird.

## 2.2 DFT-SAPT (DFT-Symmetry-Adapted Perturbation Theory)

Die nun vorgestellte Methode macht es möglich, die Gesamtwechselwirkung zwischen geschlossenschaligen Systemen zu berechnen. Jedoch geschieht dies nicht, wie bei SCS-MP2, mittels Subtraktion von Dimer- und Monomer-Energien, die nach Anwendung der Counterpoise-Korrektur eine Gesamtwechselwirkungsenergie liefern, sondern so, dass die Wechselwirkung als Summe verschiedener, separater Energiebeiträge erhalten wird. Diese Energiebeiträge entstehen aus den verschiedenen Ordnungen eines störungstheoretisch behandelten intermolekularen Potenzials. Der Störoperator ist dabei das Coulomb-Potenzial der Wechselwirkungen aller Teilchen eines Moleküls A mit allen Teilchen eines Moleküls B.

Das bedeutet, die Methode legt ein dimeres System AB zugrunde. Es spielt aber keine Rolle, ob A und B aus einem oder mehreren Molekülen besteht. Dies ist wichtig zu erwähnen, da im folgenden öfter der Begriff „Monomer-Wellenfunktion“ fallen wird und sich demnach auch auf mehrere Moleküle, die zusammengefasst werden, beziehen kann.

In dieser Arbeit soll dieser störungstheoretische Ansatz verstärkt auf  $\pi$ -Systeme und Wasserstoffbrücken-ausbildende Systeme angewendet werden [23].

In folgenden Abschnitt sollen zunächst die verschiedenen Ausdrücke für die Elektrostatik  $E_{el}^{(1)}$ , den Austausch  $E_{exch}^{(1)}$ , die Induktion  $E_{ind}^{(2)}$  und die Dispersion  $E_{disp}^{(2)}$  sowie die Austausch-Induktionsenergie  $E_{exch-ind}^{(2)}$  und Austausch-Dispersionsenergie  $E_{exch-disp}^{(2)}$  vorgestellt werden [24]. Alle diese Beiträge können explizit berechnet werden.

Man beginnt im Rahmen der *Rayleigh-Schrödinger*-Störungstheorie mit dem Hamiltonoperator des Gesamtsystems, welcher sich hier in drei Anteile teilt: Ein Hamilton-Operator für System A, einer für System B sowie das Wechselwirkungspotenzial, das die Störung darstellt:

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{\mathcal{H}}^A + \hat{\mathcal{H}}^B + \hat{V}^{AB} = \hat{\mathcal{H}}_0 + \hat{V}^{AB} \quad (2.12)$$

Die zugehörige Wellenfunktion lautet im Rahmen der Polarisationsentwicklung von Hirschfelder [25]:

$$\Psi_{pol} = \Psi_{pol}^{(0)} + \Psi_{pol}^{(1)} + \Psi_{pol}^{(2)} + \dots + \Psi_{pol}^{(n)} + \dots \quad (2.13)$$

Damit ergibt sich die Energie des Systems in n-ter Ordnung (basierend auf [2.13]) zu:

$$E_{pol}^{(n)} = \langle \Psi_0 | \hat{V}^{AB} | \Psi_{pol}^{(n)} \rangle \quad (2.14)$$

Die zu entwickelnde Wellenfunktion lässt sich in zwei Teile aufspalten: Der erste Teil enthält die Energie der Polarisationsentwicklung in 1. Ordnung, während der zweite Teil aus einer Summe besteht, die über die restlichen Terme höherer Ordnung geht:

$$\Psi_{pol}^{(n)} = \hat{R}_0(E_{pol}^{(1)} - \hat{V}^{AB})\Psi_{pol}^{(n-1)} + \sum_{k=2}^{n-1} E_{pol}^{(k)} \hat{R}_0 \Psi_{pol}^{(n-k)} \quad (2.15)$$

$\hat{R}_0$  ist die sogenannte „reduzierte Resolvente des Grundzustandes“. Bezogen auf A, B und AB sieht diese so aus:

$$\hat{R}_0 = \hat{R}_0^A + \hat{R}_0^B + \hat{R}_0^{AB} \quad (2.16)$$

mit

$$\hat{R}_0^A = -|\Phi_0^B\rangle\langle\Phi_0^B| \sum_{i \neq 0} \frac{|\Phi_i^A\rangle\langle\Phi_i^A|}{E_i^A - E_0^A} \quad (2.17)$$

$$\hat{R}_0^B = -|\Phi_0^A\rangle\langle\Phi_0^A| \sum_{j \neq 0} \frac{|\Phi_j^B\rangle\langle\Phi_j^B|}{E_j^B - E_0^B} \quad (2.18)$$

$$\hat{R}_0^{AB} = -\sum_{k \neq 0} \sum_{l \neq 0} \frac{|\Phi_k\rangle\langle\Phi_l|}{E_k^A - E_0^A + E_l^B - E_0^B} \quad (2.19)$$

Die Wellenfunktion nullter Ordnung der Polarisationsentwicklung wird angesetzt als Produkt der Monomerwellenfunktionen für A und B nach:

$$|\Psi_{pol}^{(0)}\rangle = |\Phi_0^A\rangle |\Phi_0^B\rangle \quad (2.20)$$

Daraus ergibt sich unmittelbar der elektrostatische Beitrag erster Ordnung:

$$E_{pol}^{(1)} = E_{el}^{(1)} = \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_0^A \Phi_0^B \rangle \quad (2.21)$$

$\hat{V}^{AB}$  ist folgendermaßen definiert:

$$\begin{aligned} \hat{V}^{AB} &= \int d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \frac{\hat{\rho}^A(\mathbf{r}) \hat{\rho}^B(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} \\ &= \hat{\rho}_r^A T_{rr'} \hat{\rho}_{r'}^B \end{aligned} \quad (2.22)$$

$\hat{\rho}_r^A$  ist hierin der Ladungsdichteoperator des Moleküls A (für  $\hat{\rho}_r^B$  analog). Der zweite Teil der Gleichung führt die im Folgenden verwendete Einstein'sche Summenkonvention ein. Damit lässt sich der elektrostatische Beitrag erster Ordnung schreiben als

$$E_{el}^{(1)} = \rho_r^A T_{rr'} \rho_{r'}^B \quad (2.23)$$

mit

$$\rho_r^A = \langle \Phi_0^A | \hat{\rho}_r^A | \Phi_0^A \rangle \quad (2.24)$$

( $\rho_{r'}^B$  analog).

Die Wellenfunktion erster Ordnung der Polarisationsentwicklung setzt sich aus einem Induktions- und einem Dispersionsterm zusammen (beide 1. Ordnung) nach:

$$\Psi_{pol}^{(1)} = \Phi_{ind}^{(1)} + \Phi_{disp}^{(1)} \quad (2.25)$$

Die beiden einzelnen Beiträge  $\Phi_{ind}^{(1)}$  und  $\Phi_{disp}^{(1)}$  sind durch die folgenden Gleichungen gegeben. Zunächst die Induktion:

$$\begin{aligned} \Phi_{ind}^{(1)} &= \Phi_{ind,A \leftarrow B}^{(1)} \Phi_0^B + \Phi_0^A \Phi_{ind,B \leftarrow A}^{(1)} \\ &= - \sum_{j \neq 0} \frac{\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_0^A \Phi_j^B \rangle}{E_j^B - E_0^B} |\Phi_0^A \rangle |\Phi_j^B \rangle \\ &\quad - \sum_{i \neq 0} \frac{\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_i^A \Phi_0^B \rangle}{E_i^A - E_0^A} |\Phi_i^A \rangle |\Phi_0^B \rangle \end{aligned} \quad (2.26)$$

Die Gleichung zeigt deutlich, dass sich die Induktionswellenfunktion 1. Ordnung wiederum aus zwei Teilen zusammensetzt, die sich jeweils getrennt voneinander auf die Monomere A und B und deren wechselseitige Störung beziehen.

Die Dispersionswellenfunktion in 1. Ordnung ist von folgender Form:

$$\Phi_{disp}^{(1)} = \sum_{k \neq 0} \sum_{l \neq 0} \frac{\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_k^A \Phi_l^B \rangle}{E_0^A + E_0^B - E_k^A - E_l^B} \Phi_k^A \Phi_l^B \quad (2.27)$$

Analog dazu lässt sich die Energie in zweiter Ordnung  $E_{pol}^{(2)}$  ebenfalls in zwei Beiträge, bestehend aus Dispersions- und Induktionsenergie, zerlegen.

$$E_{pol}^{(2)} = E_{ind}^{(2)} + E_{disp}^{(2)} \quad (2.28)$$

Verkürzt lassen sich diese beiden Anteile wie folgt schreiben:

$$E_{ind}^{(2)} = \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_{ind}^{(1)} \rangle \quad (2.29)$$

$$E_{disp}^{(2)} = \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_{disp}^{(1)} \rangle \quad (2.30)$$

In die Energiebeiträge zweiter Ordnung gehen also die Wellenfunktionen der ersten Ordnung für beide Beiträge ein. Explizit ausgeschrieben, sieht  $E_{ind}^{(2)}$  so aus:

$$\begin{aligned} E_{ind}^{(2)} = & - \sum_{i \neq 0} \frac{|\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_i^A \Phi_0^B \rangle|^2}{E_i^A - E_0^A} \\ & - \sum_{j \neq 0} \frac{|\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_0^A \Phi_j^B \rangle|^2}{E_j^B - E_0^B} \end{aligned} \quad (2.31)$$

Und  $E_{disp}^{(2)}$  ist von dieser Form:

$$E_{disp}^{(2)} = - \sum_{k \neq 0} \sum_{l \neq 0} \frac{|\langle \Phi_k^A \Phi_l^B | \hat{V}^{AB} | \Phi_0^A \Phi_0^B \rangle|^2}{E_k^A - E_0^A + E_l^B - E_0^B} \quad (2.32)$$

Sowohl  $E_{ind}^{(2)}$  als auch  $E_{disp}^{(2)}$  haben immer negative Werte. Die  $k$  und  $l$  im Ausdruck für die Dispersionsenergie zeigen die gleichzeitig stattfindenden virtuellen Anregungen an Monomer A und B an, während bei der Berechnung der beiden Teile der Induktionsenergie nur jeweils eines der Monomere angeregt wird:

$$E_{ind,A \leftarrow B}^{(2)} = \langle \Phi_0^A | \hat{\Omega}^B | \Phi_{ind,A \leftarrow B}^{(1)} \rangle \quad (2.33)$$

$$E_{ind,B \leftarrow A}^{(2)} = \langle \Phi_0^B | \hat{\Omega}^A | \Phi_{ind,B \leftarrow A}^{(1)} \rangle \quad (2.34)$$

Hierin sind  $\hat{\Omega}_A$  und  $\hat{\Omega}_B$  gegeben durch [24]

$$\hat{\Omega}^B = \sum_{i \in A} \hat{\omega}^B(\underline{r}_i) \quad \text{mit} \quad \hat{\omega}_r^B = T_{rr'} \hat{\rho}_{r'}^A \quad (2.35)$$

$$\hat{\Omega}^A = \sum_{j \in B} \hat{\omega}^A(\underline{r}_j) \quad \text{mit} \quad \hat{\omega}_r^A = T_{rr'} \hat{\rho}_{r'}^B \quad (2.36)$$

Für  $r \rightarrow \infty$  wird das asymptotische Verhalten direkt bestimmt durch permanente Multipolmomente und die statischen Polarisierbarkeiten (siehe: [24], S. 8) der einzelnen Monomere selbst, das heißt, auch ihre Orientierung zueinander beeinflusst den Induktionsbeitrag und alle weiteren Beiträge.

Konkret kann die Induktionsenergie nach Einführung der linearen frequenz-abhängigen Ladungsdichte -Response-Funktion

$$\alpha_{rr'}^A(\omega) = \lim_{\gamma \rightarrow 0} \sum_{k \neq 0} (E_k^A - E_0^A) \frac{\langle \Phi_0^A | \hat{\rho}_r^A | \Phi_k^A \rangle \langle \Phi_k^A | \hat{\rho}_{r'}^A | \Phi_0^A \rangle + \langle \Phi_0^A | \hat{\rho}_{r'}^A | \Phi_k^A \rangle \langle \Phi_k^A | \hat{\rho}_r^A | \Phi_0^A \rangle}{(E_k^A - E_0^A)^2 - \omega^2 + i\gamma} \quad (2.37)$$

wie folgt geschrieben werden:

$$E_{ind}^{(2)} = -\frac{1}{2\pi} T_{rr'} \alpha_{r'r''}^B(0) T_{r''r'''} \rho_{r'''}^A - \frac{1}{2} \rho_r^B T_{rr'} \alpha_{r'r''}^A(0) T_{r''r'''} \rho_{r'''}^B \quad (2.38)$$

Mit Hilfe der von *Casimir* und *Polder* eingeführten Beziehung [26]

$$\frac{1}{a+b} = 2\pi \int \frac{ab}{(a^2 + \omega^2)(b^2 + \omega^2)} \quad (2.39)$$

lässt sich die Dispersionsenergie in zweiter Ordnung so schreiben:

$$E_{disp}^{(2)} = -\frac{1}{2\pi} T_{rr'} T_{r''r'''} \int_0^\infty d\omega \alpha_{r'r''}^A(i\omega) \alpha_{r''r'''}^B(i\omega) \quad (2.40)$$

Wie gezeigt, liefert die Polarisationsentwicklung Energien 1. wie 2. Ordnung für Elektrostatik, Dispersion und Induktion. Sie hat aber auch ihre Schwächen: *Claverie* [27] konnte bereits 1971 zeigen, dass der berechnete Grundzustand eines Dimers aus Zweielektronensystemen ( $\text{He}_2$ ) bei kleinem Abstand zwar zum mathematisch richtigen Grundzustand konvergiert, jedoch dieser nicht dem physikalischen Grundzustand des Systems entspricht. Tatsächlich zeigte er für das Helium-Dimer, dass durch Anwendung der Rayleigh-Schrödinger-Störungstheorie ein bosonischer Grundzustand erreicht wird.

*Kutzelnigg* zeigte 1980 [28], dass die Polarisierungsentwicklung nicht für Systeme konvergiert, wo mindestens eines der Monomere wenigstens drei Elektronen besitzt. Die Polarisationsentwicklung in  $\lambda$  ist nicht gleichförmig konvergent, da die Grenzfälle  $\lambda \rightarrow 1$  und  $R \rightarrow \infty$  nicht kommutieren. Auch *Adams* [29] demonstrierte (numerisch), dass für  $\lambda = 1$  die Polarisationsreihe nicht konvergiert. Folge: Bei schwachen Wechselwirkungen, die bei großen intermolekularen Abständen wirksam sind, konvergiert die Polarisationsentwicklung sehr langsam oder gar nicht. *Kutzelnigg* ging aber gleichzeitig noch auf *Ahlrichs* vier

Jahre zuvor erschienene Arbeit ein [30], in welcher dieser herleitete, dass bei einem System AB, dessen Komponenten A und B weit voneinander entfernt sind, die Wechselwirkungsenergie in Potenzen von  $\frac{1}{R}$  entwickelt werden kann, so dass neue Ausdrücke für die Energie und die Wellenfunktion erhalten werden, welche beim Grenzfall  $R \rightarrow \infty$  im asymptotischen Sinn konvergieren (siehe auch [31]).

Für die Polarisationsreihe existieren also immer noch gravierende Probleme. Auch wurde bisher nichts über die Symmetrie oder besser, die Antisymmetrie der Wellenfunktion ausgesagt. Elektronen müssen ununterscheidbar sein und sie müssen dem Pauli-Prinzip genügen. Im Rahmen der oben vorgestellten Theorie der Polarisationsentwicklung dürfen Elektronen nur vertauschen, solange sie an ihrem Monomer A oder B bleiben. Eine Vertauschung von A nach B und umgekehrt steckt in dem bisher verwendeten Formalismus nirgendwo explizit drin.

Da die Gesamtwellenfunktion in jedem Fall antisymmetrisch sein muss, muss das vorgestellte Konzept angepasst werden:

Als erstes wird dazu die Schrödinger-Gleichung in die vollkommen äquivalente Bloch-Gleichung umgeschrieben:

$$\Psi = \Phi_0^A \Phi_0^B + \hat{R}_0(E_{int} - \hat{V}^{AB})\Psi \quad (2.41)$$

mit

$$E_{int} = \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} | \Psi \rangle \quad (2.42)$$

Es gilt zudem, dass  $\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \Psi \rangle = 1$  ist („intermediäre Normierung“).

1977 schlugen *Jeziorski* und *Kolos* [32] vor, die Symmetrie zu erzwingen, indem Symmetrie-Erzwingungsoperatoren  $\hat{\mathcal{F}}$ ,  $\hat{\mathcal{G}}$  und  $\hat{\mathcal{G}}'$  in dieses Gleichungssystem eingeführt werden. Oftmals werden  $\hat{\mathcal{G}}$  und  $\hat{\mathcal{G}}'$  identisch gewählt.

Aus [2.41] und [2.42] wird dann in einem iterativen Lösungsansatz:

$$\Psi_n = \Phi_0^A \Phi_0^B + \hat{R}_0[\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} \hat{\mathcal{G}} | \Psi_{n-1} \rangle - \hat{V}^{AB}] \hat{\mathcal{F}} \Psi_{n-1} \quad (2.43)$$

$$E_{int}^{(n)} = \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{V}^{AB} \hat{\mathcal{G}} | \Psi_{n-1} \rangle \quad (2.44)$$

Abhängig von der Definition von  $\hat{\mathcal{F}}$  und  $\hat{\mathcal{G}}$  entstehen so verschiedene Varianten des Schemas: Grundbedingung ist, dass  $\hat{\mathcal{G}}\Psi = \hat{\mathcal{F}}\Psi = \Psi$ . Die Erzwingung der Symmetrie wird als „schwach“ bezeichnet, wenn sie nur auf die Störenergien angewendet wird; „stark“ wird sie genannt, wenn sie auch in den Störwellenfunktionen auftaucht.

Wird  $\hat{\mathcal{F}} = \hat{\mathcal{A}}$  und  $\hat{\mathcal{G}} = \hat{\mathcal{A}}$  gesetzt, so erhält man den EL-HAV-Ansatz nach Eisenschitz, London [33], Hirschfelder [25], van der Avoird [34]. Dieser ist jedoch praktisch unbrauchbar, da in niedriger Ordnung der Störungstheorie der



langreichweitige Teil, die Asymptotik, falsch beschrieben wird. Um diesen Fehler zu korrigieren, müssten viel mehr Terme höherer Ordnung mit einbezogen werden (ausführlich in [35]).

Im Jahre 1977 stellten *Jeziorski* und *Kolos* eine Wahl der Operatoren vor, die  $\hat{\mathcal{F}} = \hat{\mathcal{A}}$ ,  $\hat{\mathcal{G}} = \hat{1}$  und  $\Psi_0 = \langle \Psi_0 | \hat{\mathcal{A}} \Psi_0 \rangle^{-1} \hat{\mathcal{A}} \Psi_0$  setzte und als „JK-Schema“ bezeichnet wird. Dieses bewies sich als besonders erfolgreich für die starken und kurzreichweitigen Kräfte. Wird dagegen die Antisymmetrie nur im Energieausdruck erzwungen, so liegt die Stärke in der Beschreibung der langreichweitigen und schwachen Wechselwirkungen. Werden also  $\hat{\mathcal{F}} = 1$  und  $\hat{\mathcal{G}} = \hat{\mathcal{A}}$  gesetzt, so erfolgt die Anti-Symmetrisierung nur im Energie-Ausdruck, was den „SRS“-Ansatz (Symmetrized Rayleigh-Schrödinger) liefert [36]. Es ist allerdings wichtig zu erwähnen, dass die Wellenfunktion bei diesem Ansatz wie bei der Polarisationsreihe bestenfalls gegen einen nicht-physikalischen bosonischen Grundzustand und meistens gar nicht konvergiert. Deswegen muss die Reihenentwicklung früh genug abgebrochen werden. In dieser Arbeit werden Terme höher als zweite Ordnung vernachlässigt bzw. auf andere als störungstheoretische Weise abgeschätzt.

Der Anti-Symmetrisierer ist von folgender Form:

$$\hat{\mathcal{A}} = \frac{N_A! N_B!}{(N_A + N_B)!} \hat{\mathcal{A}}_A \hat{\mathcal{A}}_B (1 + \hat{\mathcal{P}}) \quad (2.45)$$

Der Operator  $\hat{\mathcal{P}}$  vertauscht ein Paar von Elektronen. Baut man ihn in die Polarisationsentwicklung ein, spaltet sich die Wechselwirkung erster Ordnung  $E_{int}^{(1)}$  in zwei Terme auf: Einer davon ist der bereits bekannte Polarisationsanteil in erster Ordnung,  $E_{pol}^{(1)} = E_{el}^{(1)}$ , der andere jedoch ist ein vollkommen neuer Beitrag: Der Austauschbeitrag  $E_{exch}^{(1)}$ . Dieser berücksichtigt das rein quantenchemische Phänomen der Vertauschung von Elektronen.  $E_{exch}^{(1)}$  sieht so aus:

$$E_{exch}^{(1)} = \frac{\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | (\hat{V}^{AB} - E_{pol}^{(1)}) \hat{\mathcal{P}} \Phi_0^A \Phi_0^B \rangle}{1 + \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{\mathcal{P}} \Phi_0^A \Phi_0^B \rangle} \quad (2.46)$$

Direkt an dieser Stelle soll auch gleich eine wichtige Näherung eingeführt werden, die sogenannte „ $S^2$ “-Näherung [37]. Bei dieser Näherung wird nur der einfache Austausch eines Paares von Elektronen berücksichtigt, das heißt,  $\hat{\mathcal{P}} = \hat{\mathcal{P}}_1$  gesetzt. Der Nenner von [2.46], das antisymmetrisierte Normierungsintegral, wird selber noch in einer Potenzreihe entwickelt, d.h.:  $\frac{1}{1 + \langle \hat{\mathcal{P}} \rangle} = 1 - \langle \hat{\mathcal{P}} \rangle + \langle \hat{\mathcal{P}}^2 \rangle$ . Dies hat zur Folge, dass der gesamte Ausdruck bis zur zweiten

Ordnung in der Überlappung der Monomere korrekt ist. Umgeschrieben in „ $S^2$ “-Näherung verändert sich [2.46] zu:

$$E_{exch}^{(1)}(S^2) = - \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | (\hat{V}^{AB} - E_{pol}^{(1)}) \hat{\mathcal{P}}_1 \Phi_0^A \Phi_0^B \rangle \quad (2.47)$$

In 2. Ordnung stimmt die SRS-Theorie mit der von *Musher, Amos, Shaw* und *Murrel* [38, 39] überein und man erhält:

$$E_{int}^{(2)} = - \frac{\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | (\hat{V}^{AB} - E^{(1)}) \hat{\mathcal{A}} \hat{R}_0 \hat{V}^{AB} \Phi_0^A \Phi_0^B \rangle}{\langle \Phi_0^A \Phi_0^B | \hat{\mathcal{A}} \Phi_0^A \Phi_0^B \rangle} \quad (2.48)$$

Diese Formulierung ist insofern wichtig, als dass sie es möglich macht, die Terme in zweiter Ordnung aus der Polarisationsreihe zu entwickeln, welche auch die Austausch-Induktion  $E_{exch-ind}^{(2)}$  und die Austausch-Dispersion  $E_{exch-disp}^{(2)}$  enthalten. Die Wechselwirkungsenergie 2. Ordnung lautet damit

$$E_{int}^{(2)} = E_{ind}^{(2)} + E_{exch-ind}^{(2)} + E_{disp}^{(2)} + E_{exch-disp}^{(2)} \quad (2.49)$$

Die beiden Austausch-Beiträge werden ebenfalls im Rahmen der „ $S^2$ “-Näherung behandelt. Zur Anwendung der „ $S^2$ “-Näherung wird der Operator  $\hat{\mathcal{P}} = \hat{\mathcal{P}}_1$  gesetzt. Für die beiden Austauschkorrekturen  $E_{exch-ind}^{(2)}$  und  $E_{exch-disp}^{(2)}$  liefert dies:

$$E_{exch-ind}^{(2)}(S^2) = - \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | (\hat{V}^{AB} - E_{pol}^{(1)}) (\hat{\mathcal{P}}_1 - \hat{\mathcal{P}}) \Phi_{ind}^{(1)} \rangle \quad (2.50)$$

$$E_{exch-disp}^{(2)}(S^2) = - \langle \Phi_0^A \Phi_0^B | (\hat{V}^{AB} - E_{pol}^{(1)}) (\hat{\mathcal{P}}_1 - \hat{\mathcal{P}}) \Phi_{disp}^{(1)} \rangle \quad (2.51)$$

Wie ersichtlich ist, tauchen die Ausdrücke für die Dispersions- und Induktionswellenfunktion erster Ordnung in den beiden Gleichungen auf (analog zu [2.33/2.34]).

Die SAPT kann als *Hartree-Fock-SAPT* (HF-SAPT) verwendet werden. Hierzu werden HF-Determinanten und die frequenzabhängigen CPHF-Amplitudenvektoren (*Coupled perturbed Hartree-Fock*, z.B: in [40]) benötigt. Dabei werden aber wichtige intramolekulare Korrelationseffekte vernachlässigt, weswegen die Methode kaum benutzt wird.

Darauf aufbauend wurde von *Jeziorski et. al.* das sog. „Many-Body-SAPT“ entwickelt. Die in der Gesamtenergie  $E_{int}$  enthaltenen Terme werden in Hartree-Fock- und Elektronenkorrelationsbeiträge unterteilt. Die letzteren werden unter Zuhilfenahme von höheren Ordnungen im Fluktuationspotenzial bei fast allen Beiträgen erhalten. Die Genauigkeit der Ergebnisse ist mit denen von CCSD(T)-Rechnungen vergleichbar. Bedauerlicherweise skaliert aber auch der

Zeitaufwand von MB-SAPT wie CCSD(T)-Rechnungen mit  $N^7$  ([41] und Referenzen hierin).

Eine Kombination von SAPT mit der Dichtefunktionaltheorie zu DFT-SAPT (oder SAPT(DFT), [42]) senkt den Rechenaufwand, der nur noch mit  $N^6$  skaliert ([44]-[49]). Nach Einführung von *density-fitting*-Techniken, bei denen Vierzentrenintegrale durch Dreizentrengrößen approximiert werden, verringert sich das Skalierungsverhalten auf  $N^5$ . Die Vorteile von DFT-SAPT wurden in der Einleitung bereits diskutiert.

Zur Anwendung von DFT-SAPT braucht es nun noch ein Funktional. Im nächsten Abschnitt werden deswegen die in dieser Arbeit verwendeten Funktionale vorgestellt.

### 2.2.1 Die Funktionale

In der DFT lassen sich viele verschiedene Funktionale verwenden. Die Behandlung des Austausch-Korrelationsfunktionals wird gelegentlich durch eine Leiter dargestellt, deren Sprossen zeigen, welche Näherungen in die jeweiligen Funktionale eingehen (Vgl. Abb. [2.1]).

In dieser Arbeit wurde sich auf zwei Funktionale beschränkt: Das PBE0AC-Funktional wurde verwendet für die ersten Testrechnungen. Das LPBE0AC-Funktional wurde hingegen für alle weiteren Berechnungen benutzt. In sehr wenigen Ausnahmen, z.B. beim TIBO (s. Kapitel 5), wurde das PBE0-Funktional zwecks Absenkung des Rechenaufwandes verwendet.



Abbildung 2.1: „Jacob’s Ladder“ zur Festlegung der Funktional-Abstufungen (verändert nach [43]).

Nun stellt sich die Frage, wieso gerade dieses Funktional und nicht weitaus bekanntere wie z.B. das B3LYP. Tatsächlich konnte von Jansen und Heßelmann in mehreren Veröffentlichungen gezeigt werden, dass bei Modellsystemen wie z.B. Helium- und Wasserstoff-Dimeren oder dem Wasser-Dimer das PBE0AC den anderen Funktionalen weit überlegen war: Die Energie-Beiträge in erster und zweiter Ordnung, welche mit DFT-SAPT erhalten wurden, erreichten mit dem PBE0AC-Funktional die geringsten Abweichungen von MB-SAPT-Ergebnissen. Bereits  $E_{pol}^{(1)}$  wurde vom B3LYP-Funktional um 140% überschätzt [47]. Das PBE0AC besteht aus zwei anderen Funktionalen, die miteinander verknüpft wurden. Zum ersten dem PBE-Funktional [50], welches von *Adamo et. al.* [51] zu einer Variante PBE0 mit 25% exaktem Austausch entwickelt wurde. Beim zweiten Funktional handelt es sich um das LB94, welches sich bei großen Abständen asymptotisch korrekt verhält. Die Verknüpfung dieser beiden Funktionele liefert eines, welches das asymptotische Verhalten und den Valenzbereich richtig wiedergibt [47].

In [47] ist auch nachzulesen, dass es von entscheidender Wichtigkeit ist, dass die Beimischung des exakten Austausches den Fehler reduziert, weil hierdurch das asymptotische Verhalten korrekter wieder gegeben wird. Gerade gradientenkorrigierte Funktionele wie BLYP oder BP86 fallen zu rasch, nämlich exponentiell, ab, was zur Folge hat, dass Valenzorbitale und Elektronendichten falsch beschrieben werden. Die Dichten werden zu diffus, was zur Folge hat, dass sie auch schneller überlappen können. Ein zu diffuses Verhalten wiederum führt unweigerlich dazu, dass der Austauschbeitrag zwischen den beteiligten Atomen viel zu groß wird. Zwar hat das LB94-Funktional auch eine Schwäche, nämlich eine nicht korrekte Beschreibung von Multipolen und Coulomb-Wechselwirkung in der Valenz-Region, besitzt aber das richtige Verhalten bei großen Abständen. In Kombination mit dem PBE0 wird das fehlerhafte Verhalten jedoch aufgehoben [47].

Das LPBE0AC-Funktional unterscheidet sich dahingehend, dass in diesem der nichtlokale exakte Austauschanteil, der im PBE0AC-Funktional vorhanden ist, durch einen lokalen, effektiven Austauschanteil ersetzt wurde [52]. Lokalisieren heißt in diesem speziellen Zusammenhang, dass das Funktional selbst lokalisiert wird und nicht, dass lokalisierte Orbitale vorliegen. Der nicht-lokale Hartree-Fock-Austausch wird also durch ein lokales Funktional ersetzt, was zur Folge hat, dass der Abstand zwischen HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) und LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) kleiner wird. Die Polarisierbarkeiten steigen an. Durch die Lokalisierung sollen sich jedoch die Dichten nicht stark verändern.

Berechnungen von *Heßelmann et. al.* mit diesem Funktional an Benzol- und

Ethen-Dimeren haben gezeigt, dass DFT-SAPT(LPBE0AC) die CCSD(T)-Ergebnisse zu fast 100% reproduzieren kann [48]. Ein Vergleich mit den wellenfunktionsbasierten Ansätzen wie MP2 und SCS-MP2 von *Tekin et. al.* für das Acetylen-Benzol-Dimer, zeigte, dass sehr gute Übereinstimmungen mit CCSD(T)-Ergebnissen erhalten wurden, wenn das System durch  $CH - \pi$ -Wechselwirkungen dominiert wird [53, 45]. Zudem schnitt das Funktional besser ab als SCS-MP2. Durch den implementierten „Density-Fitting“-Ansatz [48] konnte zudem der Rechenaufwand derart abgesenkt werden, dass DF-DFT-SAPT(LPBE0AC) ein ernstzunehmender Konkurrent für CCSD(T) geworden ist, weil die Methode sehr gute Ergebnisse in kürzerer Zeit liefert [49].

## 2.3 Berechnungsprozeduren

In diesem Abschnitt soll ein Überblick der Methoden und der zugehörigen Prozeduren gegeben werden. Es wurden keinerlei molekulardynamische Berechnungen durchgeführt, sondern ausschließlich quantenchemische Verfahren benutzt.

Miteinander verglichen wurden zwei Ansätze, die beide in dem Programmpaket MOLPRO [54] implementiert sind: Der eine Block deckt den wellenfunktionsbasierten Ansatz mit gängigen Methoden wie Hartree-Fock, Møller-Plesset und Spin Component Scaled-MP2 (SCS-MP2) [22] ab, den anderen bildet DFT-SAPT, die Symmetrie-adaptierte Störungstheorie.

Da die Systeme, die später noch detailliert eingeführt werden, recht groß sind (mehr als fünfzig Atome) ist die Wahl des Basisatzniveaus nicht unerheblich. Grundsätzlich wurde *double- $\zeta$* -Niveau für Testrechnungen festgelegt. Anschließend wurde das Niveau auf *triple- $\zeta$*  angehoben. Aufgrund der bereits erwähnten Systemgröße wurde *quadruple- $\zeta$* -Niveau in der Regel nicht erreicht.

Für alle Berechnungen wurde MOLPRO verwendet, zunächst Version 2002.10, dann 2006.3. Dies war zulässig, da die DFT-SAPT-Module unverändert vorlagen. Ausgenommen davon sind etwaige Geometrie-Optimierungen, die mittels GAUSSIAN03 [55] oder dem Paket TURBOMOLE [56] durchgeführt wurden. Bei dem wellenfunktionsbasierten Ansatz ist der Aufwand für den Benutzer insofern geringer, dass die drei Energien auf MP2, SCS-MP2 und Hartree-Fock-Niveau innerhalb einer einzigen Rechnung berechnet und in einer Ausgabedatei erhalten werden. Bei DFT-SAPT hingegen sind mehrere Einzelschritte erforderlich zur Generierung von verschiedenen Orbitalen (Vgl. Abb. [2.2] und [2.3]). Die Rechnungen bauen aufeinander auf. Die Verwendung eines angemessenen Funktionals ist ebenfalls nicht unerheblich. Zu Testzwecken wurde das PBE0-Funktional verwendet. Dieses Funktional hat den Vorteil, dass auf

den asymptotischen Korrekturfaktor verzichtet werden kann. Die Generierung weiterer Monomer-Orbitale entfällt dadurch ebenfalls, im Gegensatz zum Vorgehen bei Verwendung von LPBE0AC.

Das Verfahren zur Ermittlung der asymptotischen Korrektur sieht wie folgt aus: Die Korrektur setzt sich zusammen aus dem Ionisationspotenzial der betrachteten Monomere  $A$  und  $B$  sowie der Energie des zugehörigen  $HOMO$ s (*Highest Occupied Molecular Orbital*) aus dem neutralen Systemen nach

$$+(IP + E_{HOMO}) \quad (2.52)$$

Um das Ionisationspotenzial zu berechnen, werden die jeweiligen Moleküle einmal im neutralen und einmal im kationischen Zustand berechnet. Dabei wurden alle entsprechenden Berechnungen auf aVTZ-Niveau angesetzt. Als Funktional wurde PBE0 verwendet.

Aus den Rechnungen (zwei für jedes betrachtete System) wird das Ionisationspotential bestimmt nach:

$$\Delta E = E_{geladen} - E_{ungeladen} \quad (2.53)$$

Jetzt müssen nur noch die HOMO-Energien eingesetzt werden und die molekulspezifische Korrektur ist ermittelt. Diese wird dann zur Erzeugung der LPBE0AC-Orbitale verwendet.

Werden die Korrekturen benötigt, so werden sie für das betreffende System im zugehörigen Ergebnisteil explizit angegeben. In Abbildung [2.2] ist gezeigt, an welcher Stelle im Programmablauf sie genau einfließt.

Die wellenfunktionsbasierten Methoden liefern zunächst einfache Zahlenwerte für jedes Molekül aus dem betrachteten Gesamtsystem AB. Auf diese Energien wurde die Counterpoise-Korrektur nach Boys und Bernardi angewandt [57]. Dies ist notwendig, weil sonst die falschen Wechselwirkungsenergien berechnet würden. Zur Erklärung: Unter der Annahme, dass ein Molekülsystem AB vorliege, senken die an A liegenden Basisfunktionen auch die Energie von B und umgekehrt. Um diesen Effekt auszugleichen, wird z.B. das einzelne Molekül B alleine gerechnet, jedoch in der gesamten Basis von AB, allerdings ohne die Kerne von A. Diese werden als *Dummy*-Atom mit einer Kernladung gleich Null definiert. Nach Gleichung [2.53] ergibt sich die Gesamtenergie aus:

$$E_{int} = E_{AB} - E_A - E_B \quad (2.54)$$

Beim DFT-SAPT-Ansatz entfällt diese Korrektur. Dafür werden mit einer Rechnung verschiedene Energiebeiträge ausgegeben für Dispersion, Elektrostatik, Induktion und Austausch (s. Theorieteil). Die beiden Diagramme in

Abbildung [2.2] und [2.3] (s. Seite 26) zeigen, inwieweit verschiedene Vorläuferrechnungen zueinander in Bezug stehen und wie die Wellenfunktionen, die aus ihnen entstehen, weiter verwendet werden.

Wie in der theoretischen Einführung beschrieben, wird bei DFT-SAPT von einem Dimeransatz ausgegangen, also erfolgt eine mehr oder weniger willkürliche Unterteilung des Systems in zwei Monomere. Die Einzelrechnungen finden im gesamten Basissatz statt, d.h. das Monomer, das gerade nicht berechnet wird, wird durch sogenannte *Dummy*-Atome festgelegt. Daraus folgt, dass zwei Wellenfunktionen pro Schritt berechnet werden müssen, um das Gesamtsystem zu erfassen.

Es wird mit einer Rechnung begonnen, die das PBE0-Funktional benutzt und die Orbitale für das Monomer A liefert. Derselben Prozedur wird auch Monomer B unterworfen. Die dabei exportierten Orbitale werden nun als Grundlage für die nächste Rechnung benutzt, welche die jeweiligen Monomer-Orbitale mit dem LPBE0AC-Funktional liefert. In genau dieser Rechnung wird auch der asymptotische Korrekturfaktor eingebaut, der monomer-spezifisch eingesetzt werden muss. Desweiteren werden auch die Anteile der jeweiligen Funktionale (PBE0, LB94, Hartree-Fock-Austausch) zum Gesamtfunktional in dieser Rechnung festgelegt, wobei mit 25% der Hartree-Fock-Austausch als letztes beigemischt wird. Erst zur DFT-SAPT-Rechnung kommen beide Monomer-Orbitalsätze zusammen.

Die Gesamtenergie, die bei der Ergebnisdiskussion mit „ $E_{int}^{SAPT}$ “ bezeichnet wird, setzt sich aus den verschiedenen Energiebeiträgen wie folgt zusammen:

$$E_{int}^{SAPT} = E_{el}^{(1)} + E_{exch}^{(1)} + E_{ind}^{(2)} + E_{exch-ind}^{(2)} + E_{disp}^{(2)} + E_{exch-disp}^{(2)} + \delta_{HF} \quad (2.55)$$

Der letzte Beitrag, die sogenannte „ $\delta_{HF}$ -Korrektur“, dient der Errechnung der Induktionseffekte höherer Ordnung. Die DFT-SAPT-Einzelbeiträge enthalten nur Beiträge bis zweiter Ordnung. Beträge höher als zweite Ordnung werden nicht berücksichtigt und es kann vorkommen, dass gerade diese Beiträge durchaus eine nicht zu vernachlässigende Größe annehmen, insbesondere, wenn die betrachteten Monomere polar sind. Bei der  $\delta_{HF}$ -Korrektur handelt es sich um eine nicht-korrierte Abschätzung für diese Beiträge höher als zweiter Ordnung. Die störungstheoretischen Beiträge werden hierbei alle mit den Hartree-Fock-Orbitalen bzw. mit Coupled-Perturbed Hartree-Fock-Koeffizienten berechnet. Der  $\delta_{HF}$ -Beitrag selbst setzt sich wie folgt zusammen:

$$\delta_{HF} = E_{int}^{HF} - E_{el}^{(1)} - E_{exch}^{(1)} - E_{ind}^{(2)} - E_{exch-ind}^{(2)} \quad (2.56)$$

$E_{int}^{HF}$  ist die Counterpoise-korrigierte Wechselwirkungsenergie.

In der SAPT-Rechnung müssen außer den adäquaten Orbitalen auch noch ei-



nige andere Parameter definiert werden: Hier wurde die *frozen core* - Näherung eingeführt und die Anzahl der Frequenzen bei der Casimir-Polder-Integration zur Berechnung des Dispersionsbeitrags auf 8 festgelegt. Diese Anzahl wurde durch Testrechnungen zuvor bestimmt. Die Genauigkeit des verwendeten Integrationsgitters der DFT-Berechnungen wurde auf  $10^{-6}$  eingestellt.

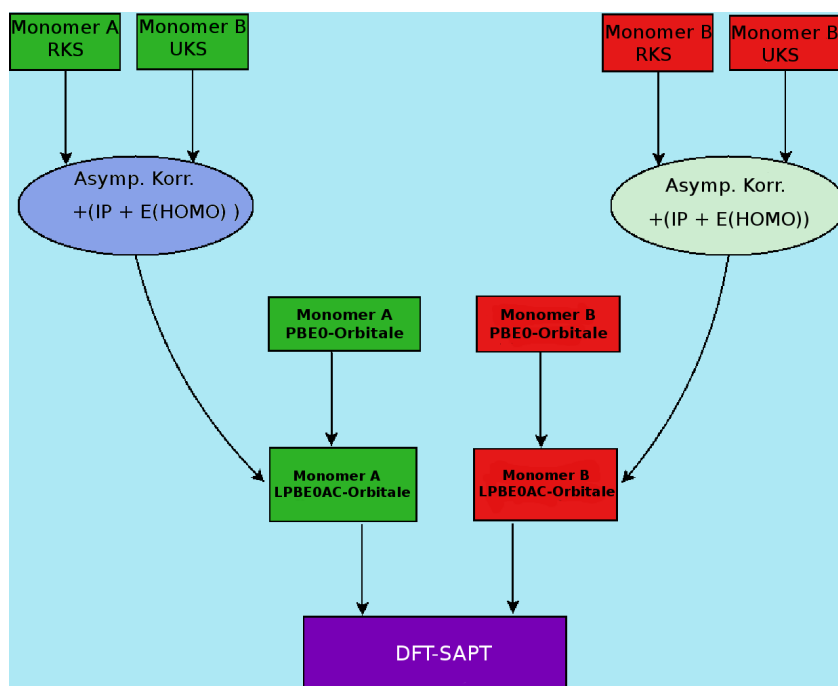


Abbildung 2.2: Darstellung der Rechenprozedur inkl. aller Rechnungen zur Erzeugung der Monomer-Orbitale.

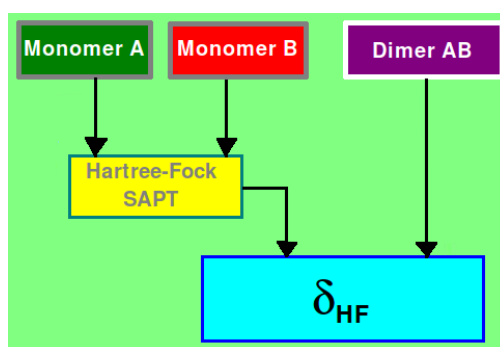


Abbildung 2.3: Darstellung der Rechenprozedur für die Induktionseffekte höherer Ordnung ( $\delta_{HF}$ -Korrektur).



Der Beitrag der Dispersionsenergie kann auf das sog. „Basissatzlimit“ extrapoliert werden. Dies ist notwendig, da die gewählten Basissätze nicht groß genug sind, damit die Energie ausreichend gut konvergiert. Zur richtigen Berechnung des Basissatzlimits müssen allerdings auch die richtigen Basissätze benutzt werden. Von Dunning stammen die sog. „aug-cc-pVXZ“ Basissätze [58]. Das „cc-p“ steht für „correlation consistent polarized“ (korrelationskonsistent polarisiert). Bei DFT-SAPT ist der Beitrag der Dispersion der einzige, der extrapoliert werden muss.

Zur *double- $\zeta$*   $\rightarrow$  *triple- $\zeta$*  Extrapolation wurde verwendet:

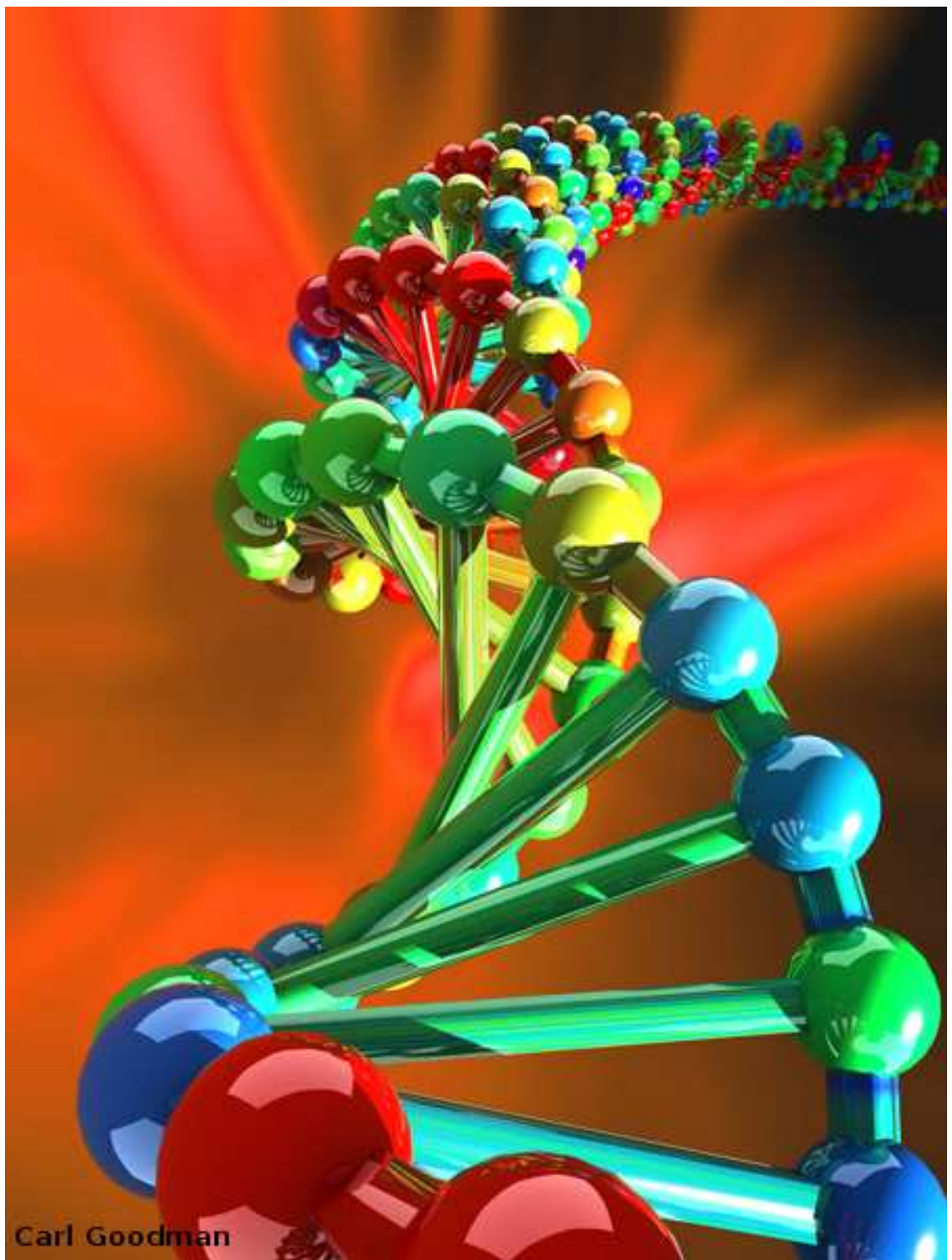
$$E_{extrapol} = \frac{3^3 E_{tz} - 2^3 E_{dz}}{3^3 - 2^3} = \frac{3^3 E_{tz} - 2^3 E_{dz}}{19} \quad (2.57)$$

Für die *triple- $\zeta$*   $\rightarrow$  *quadruple- $\zeta$*  Extrapolation gilt:

$$E_{extrapol} = \frac{4^3 E_{qz} - 3^3 E_{tz}}{4^3 - 3^3} = \frac{4^3 E_{qz} - 3^3 E_{tz}}{37} \quad (2.58)$$

Näheres dazu, auch die Herleitung dieser Extrapolation, kann nachgelesen werden in [59, 60, 61].

In dieser Arbeit wurde durchgängig mit aug-cc-pVDZ- (im Folgenden nur noch aVDZ abgekürzt) oder aug-cc-pVTZ (im Folgenden nur noch aVTZ abgekürzt)-Basissätzen gearbeitet. Für die im MOLPRO verwendeten Fit-Basissätze wurden die von Hättig [62] und Weigend [63] entwickelten Basissätze verwendet.



Carl Goodman

Vorherige Seite: Computer-Illustration. Nukleotide und Zucker-Phosphat-Rückgrat der DNA-Helix sind dargestellt wie die Sprossen einer Leiter.  
(Bild mit freundlicher Genehmigung von Carl Goodman.)

## 3 Ergebnisse Teil I - Stapelwechselwirkungen zwischen benachbarten DNA-Basenpaaren

### 3.1 DNA - Strukturen in der Natur

Im Jahre 1896 wurde die Bezeichnung „Nuklein“ durch *Miescher* für ein Makromolekül geprägt, das seit 1943 unter Verdacht stand, etwas mit dem Leben und seinem Fortbestand zu tun zu haben. Die Experimente von *Avery* (1943) sowie die Versuche mit T2-Phagen von *Hershey* und *Chase* (1952) zeigten schließlich, dass dieses Makromolekül „Desoxyribonucleinsäure“ (veraltet: DNS, im Folgenden nur noch DNA (für: Deoxyribonucleicacid) abgekürzt) der Träger des Erbmateriels und zur Erzeugung von Leben essentiell ist.

Was es aber zu diesem Zeitpunkt nicht gab, war eine dreidimensionale Struktur.

Die einzelnen Bestandteile, also auch Ribose (1909) und Desoxyribose (1929), die *Phoebus Levene* im angegebenen Jahr selber entdeckte, waren von ihm bereits definiert worden. Ihm waren auch die Phosphatreste und etwas, das er um 1930 als „Nukleotide“ bezeichnete, bekannt. Die Röntgenstrukturanalyse war zu dieser Zeit bei weitem nicht so ausgereift wie heute und renommierte Wissenschaftler wie *Linus Pauling* und *Erwin Chargaff* waren ebenfalls daran beteiligt, räumliche Strukturen für die DNA vorzuschlagen.

Erst eine Röntgenstrukturaufnahme von *Rosalind Franklin* brachte den Durchbruch, denn *Watson* und *Crick* erkannten auf dieser, dass es sich bei der DNA um ein Molekül handelte, das eine helikale Struktur besitzt. Damit nicht genug, war sich *Watson* sicher, dass es eine Doppelhelix sein musste.

Am 25. April 1953 wurde in *Nature* ihr Artikel „Molecular Structure of Nucleic Acids - A Structure for Deoxyribose Nucleicacid“ veröffentlicht [64]. In diesem leiteten sie die vollständige molekulare Struktur der DNA her, basierend auf der Tatsache, dass die vier Nukleotide bereits bekannt waren. Parameter wie Helix-Rotation, Basenpaar-Abstand und Wasserstoffbrückenbindungen sowie die Komplementarität der beiden Stränge berücksichtigten sie hierbei ebenfalls. So entstand die Struktur der B-DNA, für die sie mit dem Nobelpreis im

Jahre 1962 bedacht wurden.

Dass es noch weitere DNA-Struktur-Typen gab (A-, Z-, c-DNA) wusste man zu diesem Zeitpunkt nicht.

Die helikale Struktur der DNA wird laut *Kevin Cahill* durch die Ordnung der Bestandteile impliziert [65]. Die rückenstratbildenden Phosphatreste stellen eine Art „Kleber“ dar, der einen Rahmen für den Ordnungsgrad liefert. Diese Ordnung, welche die Ausbildung von A-, B- und Z-DNA hervorruft, wird durch Faktoren wie Feuchtigkeit, das wässrige Lösungsmittel und die Salzkonzentration mitbestimmt. So ist bekannt, dass sich B-DNA in A-DNA umlagert, wenn der Feuchtigkeitsgehalt des DNA-umgebenden Mediums unter 75% sinkt. Die Basenpaare werden dann noch weiter ins Innere gedrängt und stehen gekippt zur Helix-Achse, vermutlich, um einer Schädigung zu entgehen.

Die Z-DNA bildet sich dann aus, wenn die Salz-Konzentration sehr hoch wird. Hierbei ändert sich auch die Helix-Rotation: Sie wird linksgängig.

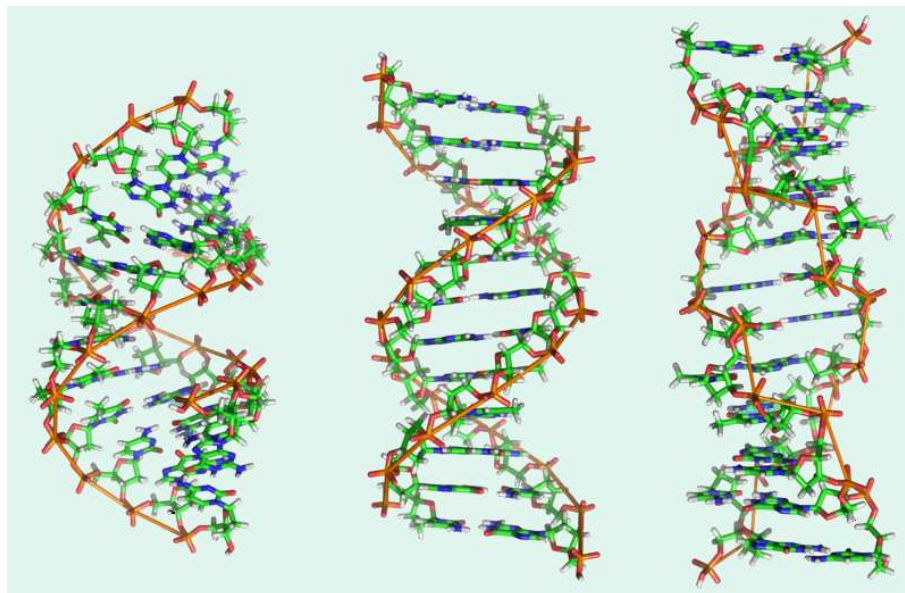


Abbildung 3.1: Links: A-DNA, Mitte: B-DNA, Rechts: Z-DNA. (verändert nach: <http://www.mun.ca/biology/scarr/A-DNAB-DNAandZ-DNA.png>, Download: 16.4.09).

Die wesentlichen Komponenten, aus denen ein DNA-Doppelstrang besteht, sind die Phosphat-Zucker-Reste und die vier Basen: Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G) (Vgl. Abb. [3.2]). Das in der einzelsträngigen Ribonukleinsäure (veraltet: RNS, im Folgenden nur noch RNA abgekürzt) vor-

liegende Uracil wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Die antiparallele Anordnung der Stränge konnte durch molekulardynamische Studien als die stabilere Form identifiziert werden, weil die Furchenstruktur in einer parallelen Anordnung der Stränge nicht so regelmäßig aufgebaut werden kann [66]. In Abbildung [3.2] sind die beiden bekanntesten Anordnungen der Basen zueinander gezeigt. Normalerweise liegt das Watson-Crick-Arrangement der Basen vor. Die Basen, die in erster Näherung als planar angesehen werden können, werden dann von zwei (AT), respektive drei (GC) Wasserstoffbrücken zusammen gehalten (rote Punkte in Abb. [3.2]).

Genetische Diversität kann jedoch durch die rechts gezeigte, ausgewählte Hogsteen-Anordnung erreicht werden, denn dann sind die Basenpaarungen nicht so stabil („Wobble-Hypothese“, [67]) und somit mutationsanfälliger. Der Unterschied zwischen den Basenpaarungen besteht darin, dass die Wasserstoffbrücken zwischen anderen Atomen entstehen. Im normalen Aufbau einer DNA-Helix sorgen Hogsteen-artige Konformationen für Verzerrungen.

Es existiert aber ein Übergang für das AT-Basenpaar von der Watson-Crick-zur Hogsteen-Anordnung, der über mehrere Schritte verläuft und einer Aktivierungsenergie von 22.6 kJ/mol bedarf [68]. Im Übergangszustand ist dann nur eine H-Brücke vorhanden. Nach Rotation des Adenins liegt das Hogsteen-Paar vor, das nur 2.17 kJ/mol höher in der Energie liegt als das Watson-Crick-Paar.

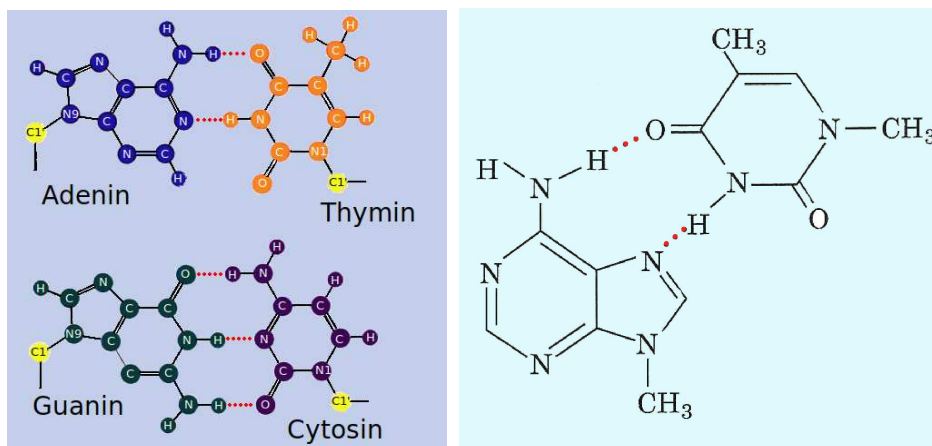


Abbildung 3.2: Li: Basenpaare in Watson-Crick-Anordnung.

(verändert nach: [http://www.math.fsu.edu/~sim\\$quine/topics02/Lect1/dnastructure.htm](http://www.math.fsu.edu/~sim$quine/topics02/Lect1/dnastructure.htm), Download: 16.04.09),

Re.: Hogsteen-Anordnungen (verändert nach: Voet, D., Voet, J.G., *Biochemistry*, 2nd Edt.)



Die Hogsteen-Anordnung kommt auch bei sogenannten Tetraden vor. Diese liegen zum Beispiel an den Chromosomenenden, den Telomeren, vor und sind nicht-planar. *Gu et. al.* haben quantenchemische Rechnungen an gemischten TATA- und AGAG-Tetraden durchgeführt und konnten einen Winkel von  $138^\circ$  nachweisen, den die beiden AG-Dimere aufspannten [69]. In einer nachfolgenden Studie [70] brachten sie auch Ionen wie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{NH}_4^+$  in die Ebene der vier Moleküle ein, um eine Veränderung in der Struktur der Tetraplexe nachzuweisen. Dabei wurde auch der Frage nachgegangen, ob seitens der Tetrade eine Präferenz für bestimmte Ionengrößen besteht. Es trat eine Diskrepanz hinsichtlich der Reihenfolge auf, denn in der Gasphase lautet diese bezogen auf die Stabilisierung der Tetrade, welche durch die Ionen gewährleistet wird,  $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$ . In wässriger Lösung - unter nahezu physiologischen Bedingungen - ist die Reihenfolge umgekehrt. Es treten keinerlei gegabelte Wasserstoffbrücken auf, wenn die Ionen zentral liegen. In wässriger Lösung zeigt die Hydratation der Ionen also deutliche Einflüsse. Ein Vergleich mit *Watson-Crick*-artigen Tetraplexen zeigte, dass die *Hogsteen*-Anordnung in der isolierten Form stabiler ist [70].

Eine Anhäufung von G-Quartetten könnte laut *Moine et. al.* auch positiv regulierend zur Entstehung des „Fragilen X-Syndroms“ beitragen, einer Krankheit, die unter anderem Intelligenzminderung hervorruft [71].

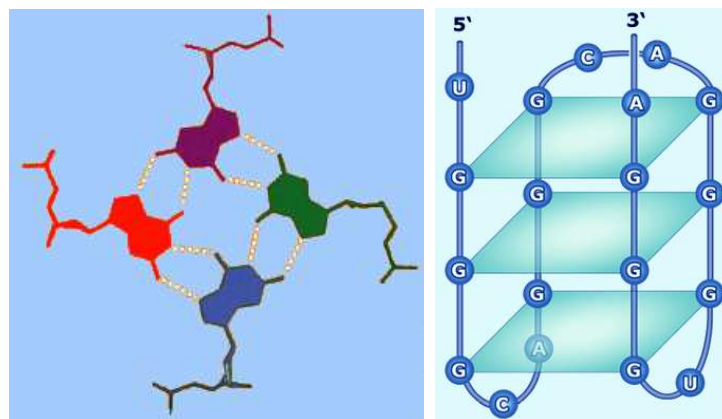


Abbildung 3.3: Li.: Aufsicht einer G-Tetrade, Re: Schema einer G-Tetrade, (Verändert nach: <http://bioinformatics.ramapo.edu/QGRS/g-quadruplex.jpg>, Download:17.04.09).

Doch nicht nur Wasserstoffbrücken sind dafür verantwortlich, dass die Helix stabil ist. Auch Stapelwechselwirkungen sind entscheidend. Die  $\pi$ -Systeme der einzelnen übereinander liegenden Basen haben eine gewisse Überlappung, die

auch durch die Helix-Rotation beeinflusst wird. In dieser Arbeit wurden für die DNA-Strukturen ausschließlich A- und B-DNA-Parameter zugrunde gelegt (s. nächster Abschnitt). Bezüglich des Abstandes von  $3.4 \text{ \AA}$  zwischen zwei Basenpaaren sind die beiden DNA-Typen gleich. Die Basenpaare sind jedoch bei A-DNA um  $31^\circ$  und bei B-DNA um  $36^\circ$  gegeneinander rotiert [72].

Mehrere Studien [73, 74] haben außerdem gezeigt, dass Wasserstoffbrücken und Stapelwechselwirkungen kooperative Wirkung auf die Stabilität der Helices haben. *Mignon et. al.* untersuchten die gegenseitige Beeinflussung der beiden Effekte auf MP2/6-31G\* Level [75]. Die Fähigkeit der Basen, Wasserstoffbrücken auszubilden, hing nicht nur von den Eigenschaften der isolierten Nukleoside ab, sondern auch von der Orientierung der übereinander gestapelten Basen. In der Folge wird die Elektrostatik der wechselwirkenden Moleküle beeinflusst und bedingt die unterschiedliche Klassifizierung in A- und B-DNA. Zum Vergleich wurde ein RNA-DNA-Hybrid analysiert, der beide Formen der Nukleinsäuren repräsentieren sollte. Das Verhalten des DNA-RNA-Hybriden unterschied sich nur wenig von dem regulären DNA-Strang, bestätigte aber die Annahme, dass die natürliche Anordnung der gestapelten Basen die Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbindung verbessert [75].

Auch *in vivo* hat ein Wechsel der Bindungsmotive Folgen: Normalerweise werden geometrische Fehler in der Abfolge der Basensequenz von den entsprechenden DNA-Polymerasen erkannt und repariert, doch z.B. die Polymerase  $\eta$  aus der *UmuC/DinB/Rev1RAD30*-Superfamilie überbrückt derlei Läsionen einfach, da die enzymatisch aktive Bindungstasche sehr groß und damit weniger spezifisch ist. Selbst Konformationen, die weder der Watson-Crick, noch der Hogsteen-Anordnung entsprechen, werden ignoriert. Die dadurch bedingte erhöhte Anfälligkeit für Fehler hat natürlich Folgen für den Organismus: Mutationen sind vorprogrammiert und können auch lethal ausfallen. Eine der Folgen für den menschlichen Organismus ist die Krankheit *Xeroderma Pigmentosum* [76].

Da eine Zelle *in vivo* auch noch Cytoplasma bzw. wässrige Lösung enthält, wurden von *Welsh et. al.* Berechnungen zur Hydratation von DNA-Basenpaaren durchgeführt. Sie stellten fest, dass bereits vier bis fünf Wassermoleküle ausreichen, um die Planarität der Struktur zu brechen. DNA-Dynamik und eine Analyse des Schmelzvorganges (Temperatur, bei der die beiden DNA-Stränge auseinanderweichen) zeigte zudem, dass es einen nachweislichen Übergang von A- zu B-DNA gibt [77].

DNA und verwandte Nukleinsäuren (z.B. RNA) zeichnen sich also dadurch aus, dass sie zum einen spezifisch für Proteine und Vervielfältigungsprozesse,



zum anderen jedoch auch robust gegenüber zellulären Fluktuationen sind. Von einer Mindestlänge des Stranges von 50nm bis hin zur lokalen Denaturierung des Stranges in sog. „Nano-Blasen“ [78] bei Raumtemperatur ist ein breites Spektrum vorhanden, das vom Bild der regulären Helix abweicht. Biochemisch relevante Regionen von 10 - 20 Basenpaaren Länge sind ebenfalls beobachtbar (z.B. „TATA-Box“). Mit dem AFM (Atomic Force Microscope) können nicht nur diese Strukturen sichtbar gemacht, sondern auch neue erschlossen werden, z.B. „Holliday“-Strukturen, Kleeblatt-Formen (Trefoils) und flache Knoten. Die besondere helikale Struktur, die doch so schlicht erscheint, um so vielen Aufgaben gleichzeitig zu genügen, wird durch verschiedene Kräfte zusammengehalten.

Mehrere Autoren haben den Schwerpunkt auf den elektrostatischen Beitrag zur Wechselwirkungsenergie gelegt [79, 80, 81]. *Toczyłowski et. al.* stellten hierbei fest, dass sowohl eine Multipol-Analyse (DMA) als auch ein „Atoms in molecules“ (AIM)-Ansatz nicht genau genug waren, um den Elektrostatik-Anteil richtig wiederzugeben. Dies lag unter anderem daran, dass die Polarisierung und etwaige Durchdringungseffekte nicht berücksichtigt wurden. Die Abhängigkeit der Ergebnisse von den verwendeten Basissätzen wurde ebenfalls als Grund angeführt.

Dass keine direkte Korrelation zwischen der Gesamtenergie und der Elektrostatik besteht, konnte bereits 2003 gezeigt werden [80]. Die noch im späteren Verlauf gezeigten Ergebnisse werden diese Aussage bestätigen.

Andere zu nennende Beiträge rühren von Austauscheffekten und Dispersionskräften her.

Besonders anfällig ist DNA für UV-Licht. Es erzeugt sogenannte Läsionen. Sind diese zu zahlreich, überwiegen die Genprodukte, welche die Zelle den apoptotischen Weg beschreiten lassen. Eine elektronische Anregung eines definierten DNA-Abschnittes zeigt, dass die aufgenommenen Fluoreszenz-Spektren eine leichte hypochrome Verschiebung (3.2 nm) aufweisen. *Markovitsi et. al.* stellten basierend auf diesen Spektren die Hypothese auf, dass der schnelle Abklang der Fluoreszenz-Anisotropie dadurch entsteht, dass die Energie innerhalb der Helix abgeführt wird. Als Mechanismus wird ein Förster-Energie-Transfer (FRET) diskutiert, bei dem die Energie strahlungslos zwischen den Thymin-Resten transferiert wird [82].

Es stellte sich die Frage, ob die Quasi-Planarität der Basen entscheidenden Einfluss auf die Struktur der DNA und ihre Stabilität haben würde. Diese Frage konnte 2000 von *Fonseca Guerra et. al.* beantwortet werden: An bestimmten Stellen der Nukleotide wurden statt H-Atomen ganze Gruppen, d.h., z.B. Methyl- und Phosphat-Gruppen sowie Ribose gesetzt. Weder die Länge der

Wasserstoff-Bücken noch ihre Stärke änderten sich gravierend durch die Substitution an Orten im Molekül, die direkt nichts mit den Wasserstoffbrücken zu tun hatten [83]. Unterschiede zeigten sich nur in Abhängigkeit vom verwendeten Funktional (PW91, BLYP, MP86).

Die Photochemie der einzelnen Basen und ihrer möglichen Tautomere wurde durch mehrere theoretische Methoden (CASSCF, TDDFT und CASPT2) untersucht [84, 85]. Dabei wurde festgestellt, dass die Übergänge von polaren  $n\sigma^*$ -Zuständen zu weniger polaren  $n\pi^*$ - und  $\pi\pi^*$ -Zuständen stark von der Umgebung abhängen. Die Potentialflächen der  $\pi\sigma^*$ -Zustände zeigen eine konische Durchschneidung, die dafür verantwortlich ist, dass eine ultraschnelle interne Konversion zum Grundzustand auftritt. *Sobolewski et. al.* konnten zeigen, dass diese konische Durchschneidung verschwindet, wenn das umgebende Medium aus Wasser oder Ammoniak besteht [85].

Außerhalb von Zellen ist es möglich, dass sich Adenin auf Graphit(0001)-Oberflächen niederlässt und dort selbst auf dieser organisiert. Fernziel der Arbeit war die Beantwortung der Frage, wie DNA in präbiotischer Zeit auf Fremdoberflächen adsorbieren und sich auf diesen organisieren konnte. Theoretische Berechnungen wurden mit VASP („Vienna ab initio Simulation Package“) durchgeführt und sollten Ergebnisse bezüglich der Adsorptionsenergie liefern. Interessant dabei war, dass die vertikale Position des Adenins auf dem Graphit stark mit der Verwendung des XC-Funktional korrelierte: Die Abstände zwischen dem Substrat und der Oberfläche betrugen 3.1 (LDA), 3.4 (GGA+vdW) und 4.0 Å (GGA). Mittels AFM wurde eine Distanz von 3 Å ermittelt. Die Adsorptionsenergie wurde zu 1eV ermittelt, was im guten Einklang mit den experimentellen Ergebnissen stand [86].

## 3.2 Definition der Strukturen

Aus der Einleitung geht hervor, dass es sich bei DNA um ein sehr großes Molekül handelt. Für quantenchemische Rechnungen ist ein vollständiger Doppelstrang inklusive Zucker-Phosphat-Rückgrat folglich vollkommen ungeeignet. *Sühnel et. al.* haben umfangreiche Studien an den bereits eingeführten Tetraden mit GAUSSIAN98 durchgeführt [87, 88, 89] und dabei auch verschiedene Kationen berücksichtigt.

In dieser Arbeit wurde aber eine andere Fragestellung zugrunde gelegt, nämlich die nach der Stapelwechselwirkung (siehe Kapitel 1).

Aufgrund der wiederkehrenden Bausteine in Form der Basenpaare ist es leicht möglich, das Makromolekül in geeignete Substrukturen zu zerlegen. Die Wahl fiel auf Tetramere, die aus zwei Basenpaaren bestehen, welche so übereinan-

der liegen wie es in der DNA-Helix üblich ist. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass doppelsträngige RNA-Strukturen wie sie z.B. bei t-RNA auftreten, nicht berücksichtigt wurden. Auch die Base Uracil wurde von den Analysen ausgeschlossen. Die von RNA-Varianten aufgebaute Doppelstrang-Struktur unterscheidet sich zu gravierend von der hier verwendeten (s.u.). Nun werden allerdings die eine Helix charakterisierenden, geometrischen Parameter benötigt, damit die Strukturen wenigstens eine minimale Ähnlichkeit mit der *in vivo* vorkommenden DNA-Form haben. Um die erforderlichen Strukturen zu erhalten wurde das Programmpaket 3DNA [90, 91] verwendet. In diesem sind die gängigen Parameter für A- und B-DNA implementiert, d.h. die Ganghöhe, die Rotationswinkel, die Abstände der Basen, usw.. Da in einer Röntgenstruktur die Wasserstoff-Atome nicht gegeben sind, wurden sie nachträglich hinzugefügt. Die H-Atom-Positionen wurden mittels RIMP2/TZVPP (TURBOMOLE) direkt für die wasserstoffverbrückten Basenpaare in A- und B-DNA optimiert (G. Jansen, persönliche Mitteilungen). Eine wichtige Anmerkung sei hier gemacht: Die dem Programm zugrunde gelegten Parameter sind nur gemittelte Werte. Sie wurden speziell ausgewählten Strukturen aus der RCSB-Datenbank [92] entnommen. Innerhalb eines zellulären DNA-Stranges variieren die Abstände zwischen den Basenpaaren in Abhängigkeit von der Basensequenz; hier beträgt die Distanz grundsätzlich 3.32 Å. Außerdem werden diese Parameter zu keinem Zeitpunkt verändert, sondern festgehalten. Durch das Programm bekommen die Atome ihre Koordinaten im dreidimensionalen Raum und relativ zueinander zugeordnet.

| Parameter (A-DNA) | Shear | Stretch | Stagger | Buckle | Prop-Tw | Opening |
|-------------------|-------|---------|---------|--------|---------|---------|
| BP1               | 0.01  | -0.18   | 0.02    | -0.10  | -11.80  | 0.60    |
| BP2               | 0.01  | -0.18   | 0.02    | -0.10  | -11.80  | 0.60    |
| Parameter (A-DNA) | Shift | Slide   | Rise    | Tilt   | Roll    | Twist   |
| BP1               | 0.00  | 0.00    | 0.00    | 0.00   | 0.00    | 0.00    |
| BP2               | 0.00  | -1.53   | 3.32    | 0.10   | 8.00    | 31.10   |
| Parameter (B-DNA) | Shear | Stretch | Stagger | Buckle | Prop-Tw | Opening |
| BP1               | 0.00  | -0.15   | 0.09    | 0.50   | -11.40  | 0.60    |
| BP2               | 0.00  | -0.15   | 0.09    | 0.50   | -11.40  | 0.60    |
| Parameter (B-DNA) | Shift | Slide   | Rise    | Tilt   | Roll    | Twist   |
| BP1               | 0.00  | 0.00    | 0.00    | 0.00   | 0.00    | 0.00    |
| BP2               | -0.02 | 0.23    | 3.32    | -0.10  | 0.60    | 36.00   |

Tabelle 3.1: Parameter für A- und B-DNA (Vgl. Abb. [3.4]).

Die Parameter *Shear*, *Stretch*, *Stagger*, *Shift*, *Slide* und *Rise* werden in Å angegeben, die verbleibenden Parameter *Buckle*, *Propeller-Twist*, *Opening*, *Tilt*, *Roll* und *Twist* werden in ° angegeben. Durch Abbildung [3.4] wird deutlich, welchen Ursprungs die Parameter sind und was sie genau für die Generierung der Basenpaare bedeuten.

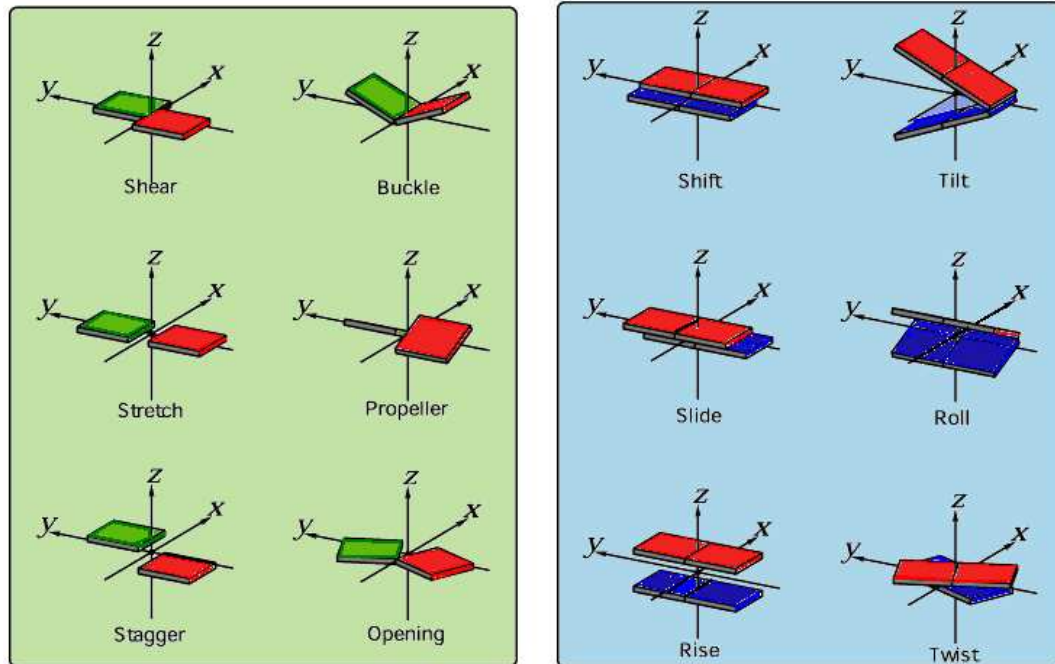


Abbildung 3.4: Die Parameter für die beiden DNA-Typen anschaulich im Koordinatensystem (verändert nach: <http://rutchem.rutgers.edu/~xiangjun/3DNA/examples.html>, Download: 14.07.09).

Die ersten sechs Parameter beziehen sich auf die Nukleotide und ihre Lage innerhalb einer der beiden Ebenen, z.B. in wie weit sie zueinander gekippt sind. Die anderen sechs Parameter (in der zweiten Zeile der Tabellen) beziehen sich auf die beiden übereinander liegenden Basenpaare, d.h. ihre Rotation und ihren Abstand zueinander, um nur zwei zu nennen. Die Lage der beiden Basenpaare im Raum relativ zueinander wird mit diesen Parameter festgelegt. Abbildung [3.5] spiegelt das Procedere wieder.

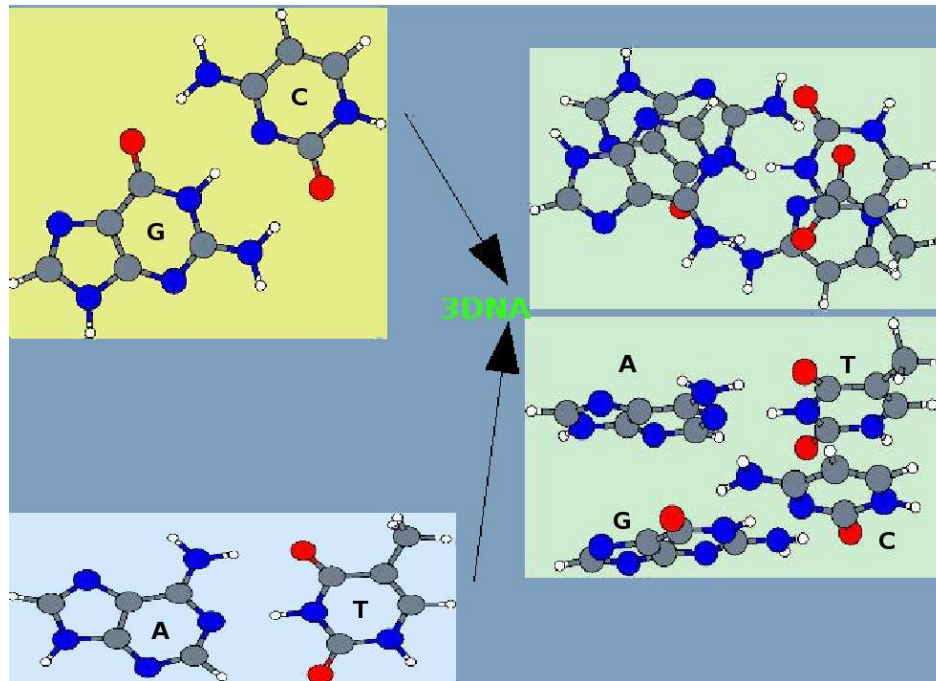


Abbildung 3.5: Generierung zweier Basenpaare (erste 6 Parameter der Tabelle), danach Ausbildung der Tetramere (zweite 6 Parameter).

Ferner muss definiert werden, welche Basenpaare übereinander liegen sollen. Es bleiben für jeden DNA-Typ zehn Tetramere übrig:  
AT-AT, AT-CG, AT-GC, AT-TA, CG-AT, CG-CG, CG-GC, GC-AT, GC-CG, TA-AT.

Alle anderen Kombinationen sind aufgrund von Symmetrieüberlegungen identisch zu einem der genannten zehn und können verworfen werden. Durch die unterschiedlichen Parameter für den jeweiligen DNA-Typ entstehen die gewünschten Tetramere, die auf der nächsten Seite in Abb. [3.6] gezeigt sind.

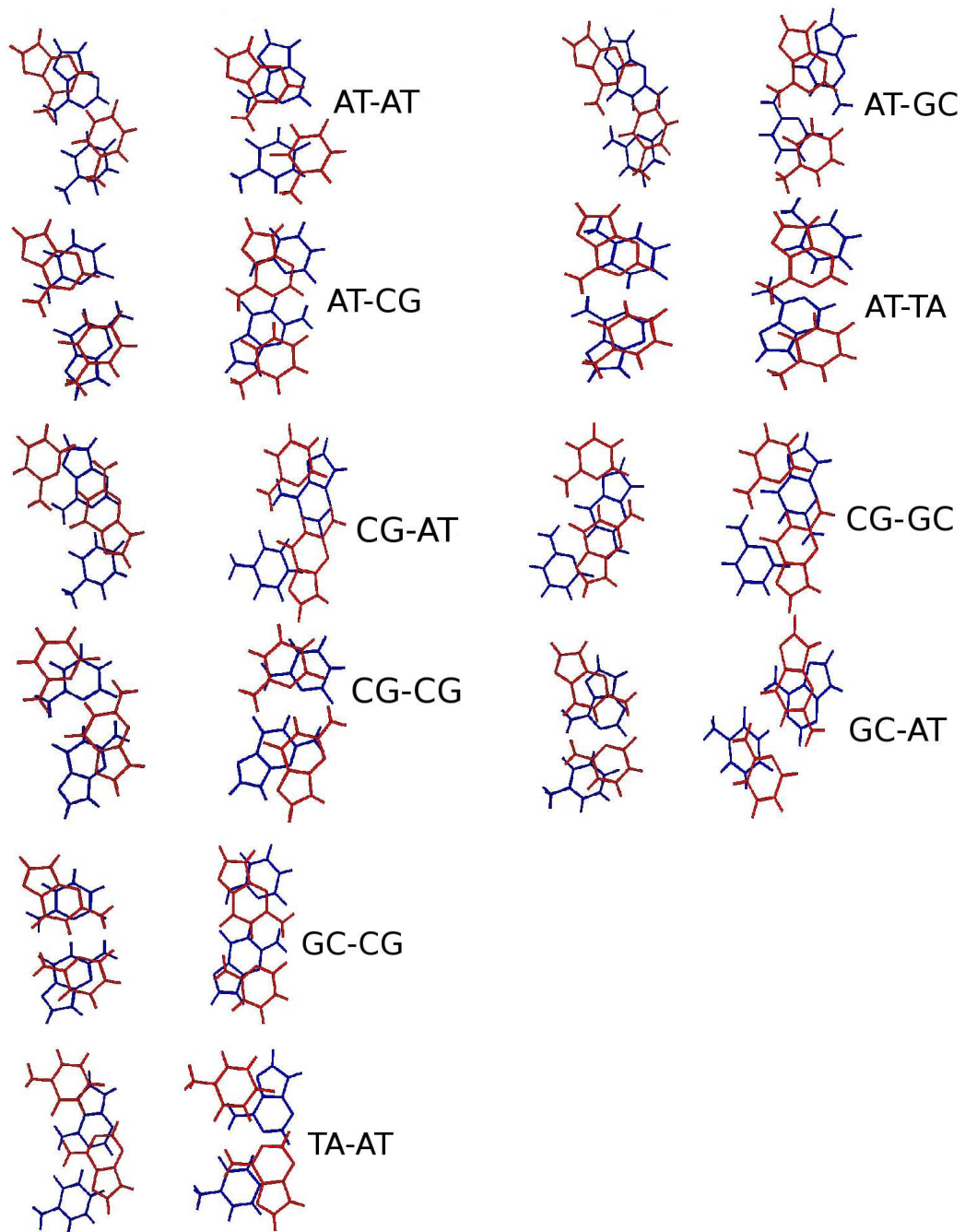


Abbildung 3.6: Aufgliederung in zehn verschiedene Tetramere und Gegenüberstellung der verschiedenen Formen von A- (links) und B-DNA (rechts).

Die Farbcodierung soll deutlich machen, welches Basenpaar oben (rot) und welches unten (blau) liegt. Die hier gewählte Nomenklatur sieht vor, dass das



obere mit „Basenpaar 1“ bezeichnet wird, das unten liegende zweitgenannte mit „Basenpaar 2“.

Die Gegenüberstellung der Strukturen für die beiden DNA-Typen in ihrer jeweiligen Aufsicht zeigt im übrigen auch, in welchem Parameter die Tetramere am stärksten divergieren, nämlich in der Rotation der Basenpaare um die Helixachse (Parameter „twist“).

Der Vorteil der hier verwendeten Strukturen liegt darin, dass sie alle aus den selben gemittelten Parametern aufgebaut wurden, so dass ein Vergleich ohne Einschränkungen möglich ist. Zwar gibt es viele andere Studien an DNA-Basenpaaren [93, 94], aber meistens unterscheiden sich die Geometrien und auch die Fragestellung so gravierend voneinander, dass ein Vergleich kaum möglich war. Eine Kritik von Šponer *et. al.* in [95] an der Verwendung von gemittelten Geometrien, kann nur entgegen gestellt werden, dass die in dieser Arbeit verwendeten Geometrien vernünftig und ihre Ergebnisse miteinander vergleichbar sind. Dies kann man von den in der genannten Studie verwendeten Geometrien nicht direkt behaupten. Außerdem scheint es den Autoren der Publikation entgangen zu sein, dass in der von ihnen kritisierten Veröffentlichung [96] echte Tetramere vorgestellt wurden und keine zwei Basen, die einfach übereinander gestapelt wurden, und die verwendeten Methoden um ein Basissatzniveau höher waren als die in [95].

Desweiteren ist es von Wichtigkeit, dass die hier präsentierten Strukturen und die mit ihnen verbundenen Ergebnisse sich ausschließlich auf die Wechselwirkungen zwischen den Basen/Basenpaaren beziehen. Die Fragestellung bezieht sich somit in erster Linie auf die Stapelwechselwirkungen. Natürlich ist implizit klar, dass das Zucker-Phosphat-Rückgrat nicht zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Stabilität und Form der Helices hat, doch das ist hier nicht die Fragestellung. Eine Studie von Matta *et. al.* [97] aus dem Jahr 2006 stellt ein Modell vor, das zwar auch vereinfacht wurde, jedoch die Phosphat-Reste durchaus mit einbindet, und zu dem Schluss kommt, dass die Wechselwirkungen zwischen den Basenpaaren und dem Rückgrat eher schwacher Natur sind, während die Stapelwechselwirkung zwischen den übereinanderliegenden Basen relevanter ist [97]. Zudem ist das Gelingen quantenchemischer Rechnungen empfindlich an die Systemgröße gebunden. Die hier verwendeten tetrameren Strukturen besitzen zwischen 58 und 60 Atome. Mit Molekülen dieser Größenordnung Rechnungen auf adäquaten Niveau durchzuführen, ist bereits Herausforderung genug. Die hier präsentierten und verwendeten Strukturen wurden nicht nachoptimiert oder anderweitig verändert, sondern direkt aus dem Programm *3DNA* übernommen. Sie liegen in starrer Form vor. Zur Untersuchung

der Flexibilität von Nukleinsäuren sei auf die Publikation von *Shishkin et. al.* aus dem Jahr 2000 verwiesen [98].

In der hier vorliegenden Arbeit konnte es trotz der Systemgröße gelingen, die Tetramere mit einem vergleichsweise großen Basissatz (aug-cc-pVTZ, im Folgenden mit aVTZ abgekürzt) zu behandeln.



## 3.3 Vorbereitende Berechnungen

### 3.3.1 Testrechnungen mit wellenfunktionsbasierten Methoden

In einem ersten Schritt wurden Berechnungen mit Hartree-Fock, MP2 und SCS-MP2 durchgeführt, die ca. 40 Stunden benötigten. Diese sind weniger zeitaufwändig als DFT-SAPT (193 Stunden). Bevor mit dem höchstmöglichen Basissatz gerechnet wird, wurden Tests auf einem kleineren Basissatzniveau durchgeführt, in diesem Fall aVDZ. Zudem wurde die Counterpoise-Korrektur nach *Boys* und *Bernardi* [57, 99] gemacht (s. Theorieteil, Formel [2.54]). Alle Berechnungen wurden im vollständigen Tetramer-Basissatz durchgeführt. Tabelle [3.2] zeigt die Counterpoise-korrigierten Wechselwirkungsenergien für A- und B-DNA.

| Tetramer (DNA-Typ) | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|--------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT (A)          | 52.32          | -49.75          | -27.44              |
| AT-AT (B)          | 43.89          | -58.17          | -43.33              |
| AT-CG (A)          | 43.54          | -59.02          | -36.27              |
| AT-CG (B)          | 43.77          | -57.47          | -35.32              |
| AT-GC (A)          | 55.73          | -48.39          | -25.61              |
| AT-GC (B)          | 43.89          | -58.17          | -35.47              |
| AT-TA (A)          | 54.81          | -54.83          | -30.18              |
| AT-TA (B)          | 56.44          | -46.45          | -23.66              |
| CG-AT (A)          | 27.42          | -59.34          | -39.83              |
| CG-AT (B)          | 31.17          | -61.01          | -39.67              |
| CG-CG (A)          | 56.22          | -39.37          | -18.63              |
| CG-CG (B)          | 51.25          | -52.49          | -29.84              |
| CG-GC (A)          | 21.93          | -69.50          | -48.98              |
| CG-GC (B)          | 30.04          | -68.45          | -45.27              |
| GC-AT (A)          | 31.44          | -58.23          | -38.62              |
| GC-AT (B)          | 39.02          | -59.50          | -38.01              |
| GC-CG (A)          | 13.32          | -79.60          | -59.08              |
| GC-CG (B)          | 36.45          | -65.20          | -43.25              |
| TA-AT (A)          | 17.88          | -62.98          | -44.58              |
| TA-AT (B)          | 28.42          | -58.48          | -38.66              |

Tabelle 3.2: Counterpoise-korrigierte Wechselwirkungsenergien auf aVDZ-Niveau in kJ/mol für A- und B-DNA.

Da die Tetramere alle aus gemittelten Parametern aufgebaut wurden, ist ein Vergleich zulässig. Es ist auf den ersten Blick ersichtlich, dass nicht nur zwischen den beiden DNA-Typen Unterschiede existieren, sondern dass auch die Basenabfolge durchaus Effekte hat.

Die Wechselwirkungsenergien auf Hartree-Fock-Niveau verhalten sich stark repulsiv. Die MP2-Energien sind sehr stark negativ und übertreffen die verwandten SCS-MP2-Energien vom Betrag her um etwa 20 kJ/mol.

Anhand dieser Ergebnisse ist aber noch keinerlei Aussage möglich, ob sich die Ergebnisse in einem vernünftigen Bereich bewegen. Von MP2 ist bekannt, dass es Bindungsenergien bei  $\pi - \pi$ -Wechselwirkungen stark überschätzt (siehe z.B. [53]). Im nächsten Kapitel soll zur SAPT-basierten Methode übergegangen werden. Außer Gesamtwechselwirkungsenergien wird DFT-SAPT auch die im Theorie-Teil beschriebene explizite Beitragsaufteilung liefern, um zu klären, welcher Beitrag die Wechselwirkungen dominiert.

### 3.3.2 Die asymptotische Korrektur

Ein ausschlaggebender Schritt und ganz elementarer Bestandteil der Methode DFT-SAPT ist die Asymptotik-Korrektur zur richtigen Beschreibung des asymptotischen Verhaltens der Ladungsdichten der Monomere  $A$  und  $B$  bei großen Abständen. Sie sorgt dafür, dass das Austausch-Korrelationspotential das erwartete  $\frac{1}{R}$ -Verhalten aufweist. Gebraucht wird sie bei der Verwendung der Funktionale PBE0AC und LPBE0AC. Im Theorieteil wurde die Herleitung der asymptotischen Korrektur bereits gezeigt. Hier sollen nur noch die Ergebnisse für die jeweiligen Moleküle präsentiert werden. Die Ionisationspotenziale für Basen und Basenpaare haben die in Tab. [3.3] angegebenen Werte:

| System                  | Ionisationspotenzial |
|-------------------------|----------------------|
| $A \Rightarrow A^+$     | 0.3046               |
| $C \Rightarrow C^+$     | 0.3151               |
| $T \Rightarrow T^+$     | 0.3323               |
| $G \Rightarrow G^+$     | 0.2885               |
| $AT \Rightarrow (AT)^+$ | 0.2916               |
| $CG \Rightarrow (CG)^+$ | 0.2626               |

Tabelle 3.3: Ionisationspotenziale erhalten auf aVTZ-Niveau in Hartree (gültig für beide DNA-Typen).

Die Reihenfolge der Ionisationspotentiale ( $T > C > A > G$ ) ist identisch zu denen in [67]. Die HOMO-Energien werden aus den Ausgabedateien extrahiert

und sind nahezu identisch für A- und B-DNA, wie Tab. [3.4] zeigt:

| System | A-DNA   | B-DNA   |
|--------|---------|---------|
| A      | -0.2396 | -0.2396 |
| T      | -0.2649 | -0.2649 |
| C      | -0.2477 | -0.2477 |
| G      | -0.2258 | -0.2258 |
| AT     | -0.2342 | -0.2349 |
| CG     | -0.2036 | -0.2043 |

Tabelle 3.4: Die Energien der HOMOs für die Bausteine von A- und B-DNA in Hartree.

Die asymptotischen Korrekturen berechnen sich dann zu den in Tab. [3.5] angegebenen Werten, die sich für A- und B-DNA nur leicht voneinander unterscheiden.

| System | A-DNA  | B-DNA  |
|--------|--------|--------|
| A      | 0.0650 | 0.0650 |
| T      | 0.0674 | 0.0674 |
| C      | 0.0674 | 0.0674 |
| G      | 0.0627 | 0.0627 |
| AT     | 0.0574 | 0.0568 |
| CG     | 0.0590 | 0.0585 |

Tabelle 3.5: Ermittelte asymptotische Korrekturen für die Bausteine von A- und B-DNA in Hartree.

### 3.3.3 DFT-SAPT-Testrechnungen (aVDZ/PBE0AC)

Erste Testrechnungen wurden mit dem PBE0AC-Funktional gemacht. In Verbindung mit einem aVDZ-Basissatz benötigen die Rechnungen nicht so viel Zeit (ca. 5,5 Tage, 85 GByte Speicherplatz). Auf die Vorläuferrechnungen zur Generierung der Monomer-Wellenfunktionen soll hier nicht mehr eingegangen werden. Eine Randbemerkung sei noch angebracht: DFT-SAPT basiert auf einem Dimeransatz, also einem System  $AB$ . Werden nun die Energien der Tetramere berechnet, so wird ein wasserstoffgebundenes Basenpaar nicht als dimeres System angesehen, sondern als ein *Monomer*. Der Begriff „Monomer-Wellenfunktion“ trifft also hier für ein solches Dimer zu.

| SYSTEM | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
|--------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|---------------|
| AT-AT  | -17.45         | 77.25            | -29.49          | 26.59                | -87.41           | 10.33                 | -3.51         |
| AT-CG  | -21.45         | 75.66            | -29.38          | 24.66                | -88.38           | 10.33                 | -3.88         |
| AT-GC  | -16.64         | 82.78            | -34.22          | 29.14                | -90.79           | 11.03                 | -3.57         |
| AT-TA  | -26.25         | 93.07            | -31.38          | 27.64                | -97.22           | 11.86                 | -4.87         |
| CG-AT  | -15.61         | 54.14            | -24.85          | 21.22                | -76.38           | 8.51                  | -2.09         |
| CG-CG  | 5.28           | 58.31            | -28.31          | 23.39                | -79.89           | 8.90                  | -1.52         |
| CG-GC  | -24.74         | 59.95            | -29.36          | 23.98                | -81.72           | 9.51                  | -2.24         |
| GC-AT  | -13.24         | 50.52            | -22.17          | 18.89                | -74.44           | 7.81                  | -1.73         |
| GC-CG  | -32.48         | 56.08            | -25.93          | 20.63                | -78.77           | 8.49                  | -2.81         |
| TA-AT  | -21.61         | 48.38            | -20.01          | 18.07                | -71.22           | 7.58                  | -1.94         |

Tabelle 3.6: Zerlegung in Einzelbeiträge erhalten mit DFT-SAPT für A-DNA in kJ/mol.

Es wird aus Tabelle [3.6] ersichtlich, dass Austauschbeitrag und Dispersionsbeitrag am stärksten positiv, respektive negativ sind. Letzteres kommt durch die überlappenden  $\pi$ -Systeme der Basen zustande, ersteres durch ihren vergleichsweise kurzen Abstand, welcher in allen Fällen identisch ist (s. Tabelle [3.1]). Da der Austauschbeitrag exponentiell abstandsabhängig ist, kann er leicht durch die Lage der Basenpaare zueinander moduliert werden.

Nun ist ein erster Vergleich mit den wellenfunktionsbasierten Methoden angebracht. Hierbei werden die counterpoise-korrigierten Wechselwirkungsenergien der supermolekularen Rechnungen als Vergleich angesetzt, da auch beim DFT-SAPT von den Dimeren ausgegangen wird. Zur Erinnerung:  $E_{int}^{SAPT}$  ergibt sich aus der Summe aller Einzelbeiträge und der  $\delta_{HF}$ -Korrektur (s. Theorieteil). Auf den ersten Blick scheint DFT-SAPT mit den Ergebnissen der SCS-MP2-Methode gut übereinzustimmen. Die Abweichung beträgt 3-4 kJ/mol bei jedem der Tetramere, wie Tabelle [3.7] zeigt. Hartree-Fock liefert ausschließlich repulsive Wechselwirkungsenergien, während MP2 stark negative Wechselwirkungsenergien liefert. Die Werte sind betragsweise fast 50% größer als die mit DFT-SAPT erhaltenen Energien.

| Tetramer | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|----------|----------------|-----------------|---------------------|------------------|
| AT-AT    | 52.32          | -49.75          | -27.44              | -23.68           |
| AT-CG    | 43.54          | -59.02          | -36.27              | -32.43           |
| AT-GC    | 55.73          | -48.39          | -25.61              | -22.28           |
| AT-TA    | 54.81          | -54.83          | -30.18              | -27.14           |
| CG-AT    | 27.42          | -59.34          | -39.83              | -35.07           |
| CG-CG    | 56.22          | -39.37          | -18.63              | -13.85           |
| CG-GC    | 21.93          | -69.50          | -48.98              | -44.62           |
| GC-AT    | 31.44          | -58.23          | -38.62              | -34.37           |
| GC-CG    | 13.32          | -79.60          | -59.08              | -54.78           |
| TA-AT    | 17.88          | -62.98          | -44.58              | -40.75           |

Tabelle 3.7: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit unterschiedlichen Methoden für A-DNA in kJ/mol (aVDZ).

Für B-DNA ergibt sich die Aufteilung der Energiebeiträge wie sie in Tabelle [3.8] aufgelistet sind.

| Tetramer | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
|----------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|---------------|
| AT-AT    | -16.33         | 57.63            | -22.27          | 19.40                | -83.24           | 8.72                  | -2.23         |
| AT-CG    | -13.38         | 67.46            | -29.47          | 24.41                | -87.31           | 9.88                  | -2.59         |
| AT-GC    | -14.65         | 70.07            | -30.76          | 26.19                | -89.26           | 10.24                 | -2.98         |
| AT-TA    | -12.08         | 77.18            | -31.97          | 28.94                | -89.99           | 10.65                 | -2.97         |
| CG-AT    | -28.82         | 74.03            | -34.69          | 30.42                | -85.96           | 10.58                 | -3.10         |
| CG-CG    | -4.64          | 65.90            | -30.55          | 25.01                | -88.53           | 10.04                 | -2.00         |
| CG-GC    | -44.67         | 94.06            | -46.67          | 40.66                | -96.72           | 13.22                 | -4.10         |
| GC-AT    | -8.38          | 54.69            | -23.34          | 19.32                | -81.58           | 8.52                  | -1.59         |
| GC-CG    | -13.49         | 60.63            | -28.39          | 22.15                | -85.33           | 9.31                  | -2.20         |
| TA-AT    | -16.17         | 54.01            | -22.03          | 19.60                | -76.52           | 8.04                  | -2.57         |

Tabelle 3.8: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT für B-DNA in kJ/mol (aVDZ).

Ein Vergleich mit den Energiebeiträgen der A-DNA zeigt, dass eine identische Basenabfolge nicht dieselben Energiebeiträge liefert, z.B.: CG-GC. Die geometrische Anordnung muss demnach entscheidend sein für die Aufteilung der gesamten Stapelwechselwirkung für ein einzelnes Tetramer. Die Tabelle [3.9] zeigt die Wechselwirkungsenergien der verschiedenen Methoden im Vergleich miteinander für die Tetramere der B-DNA.

| Tetramer | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|----------|----------------|-----------------|---------------------|------------------|
| AT-AT    | 43.89          | -58.17          | -43.33              | -38.33           |
| AT-CG    | 43.77          | -57.47          | -35.32              | -31.00           |
| AT-GC    | 43.89          | -58.17          | -35.47              | -31.14           |
| AT-TA    | 56.44          | -46.45          | -23.66              | -20.24           |
| CG-AT    | 31.17          | -61.01          | -39.67              | -37.52           |
| CG-CG    | 51.25          | -52.49          | -29.84              | -24.77           |
| CG-GC    | 30.04          | -68.45          | -45.27              | -44.22           |
| GC-AT    | 39.02          | -59.50          | -38.01              | -32.36           |
| GC-CG    | 36.45          | -65.20          | -43.25              | -37.31           |
| TA-AT    | 28.42          | -58.48          | -38.66              | -35.33           |

Tabelle 3.9: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit unterschiedlichen Methoden für B-DNA in kJ/mol (aVDZ).

Die Differenz zwischen den Ergebnissen, die mit SCS-MP2 erhalten wurden, und den DFT-SAPT-Gesamtenergien ist abermals relativ konstant. Im Mittel betragen die DFT-SAPT-Energien  $32.90 \text{ kJ/mol} \pm 21 \text{ kJ/mol}$  für A-DNA sowie  $33.22 \text{ kJ/mol} \pm 12 \text{ kJ/mol}$  für B-DNA. Obwohl im Mittel die Energien ähnlich sind für beide DNA-Typen, sind die energetischen Fluktuationen bei der A-DNA deutlich ausgeprägter.

### Vergleich der beiden Funktionale PBE0AC und LPBE0AC

Im DFT-SAPT können verschiedene Funktionale verwendet werden. Für diese Arbeit wurden die beiden Funktionale PBE0AC und LBE0AC verwendet (Erläuterungen s. Theorieteil), die sich bereits in früheren Arbeiten zu  $\pi - \pi$ -Wechselwirkungen bewährt haben [53, 49]. Für diese beiden Funktionale wird die asymptotische Korrektur benötigt. Da es in dieser Arbeit um Stapelwechselwirkungen geht, ist die Änderung im langreichweitigen Dispersionsbeitrag bei Wechsel des Funktional von Interesse. Die Tabellen auf den nächsten Seiten zeigen die Ergebnisse der beiden Funktionale bezogen auf die Tetramere des jeweiligen DNA-Typs im direkten Vergleich. Die meisten Beiträge verändern sich beinahe unmerklich und die Änderung ist vernachlässigbar. Dichten und Dichtematrizen verändern sich bei der Lokalisierung nur sehr wenig. Dies zeigt, dass die Lokalisierung erfolgreich war, denn die Orbitale und infolgedessen auch die Beiträge erster Ordnung,  $E_{el}^{(1)}$  und  $E_{exch}^{(1)}$ , sollten sich möglichst nicht verändern. Nicht zu vernachlässigen ist jedoch die Veränderung der Dispersionsenergie, die bei Verwendung des LPBE0AC-Funktional um ca.  $6.7 \text{ kJ/mol}$  negativer wird (Begründung s. Theorieteil). Die Veränderung der Dispersi-

onsenergie hat natürlich auch Auswirkungen auf die Gesamtenergien, die um ähnliche Beträge absinken, d.h. die Wechselwirkung zwischen den Basenpaaren wird dadurch noch größer. In dieser Hinsicht verhalten sich die Funktionale für beide DNA-Typen identisch. Die durchschnittliche Wechselwirkungsenergie liegt bei Verwendung des LPBE0AC-Funktional bei  $38.50 \pm 20$  kJ/mol für A-DNA und  $38.86 \pm 12$  kJ/mol für B-DNA. Die beiden Tabellen [3.10] und [3.11] zeigen die Energiebeiträge, wobei  $E_{ind}^{(2)}$  und  $E_{exch-ind}^{(2)}$  bereits zu  $E_{Ind}^{(2)}$  sowie  $E_{disp}^{(2)}$  und  $E_{exch-disp}^{(2)}$  zu  $E_{Disp}^{(2)}$  addiert wurden. Rot unterlegt wurde die Spalte mit der Dispersionsenergie, um herauszustellen, dass sich besonders dieser Beitrag verändert. Begründung für die überwiegende Verwendung des LPBE0AC-Funktional im folgenden Teil der Arbeit ist, dass damit eine konsistentere Beschreibung zwischen Austausch-Korrelationspotenzial und dem zur Berechnung der Dispersionsenergie verwendeten Austausch-Korrelationskernel gewährleistet wird, der in der adiabatischen lokalen Dichtenäherung dargestellt wird.

| Tetramer (Funktional) | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{Ind}^{(2)}$ | $E_{Disp}^{(2)}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|-----------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| AT-AT (PBE0AC)        | -17.45         | 77.25            | -2.9            | -77.08           | -23.68           |
| AT-AT (LPBE0AC)       | -17.35         | 77.33            | -3.14           | -83.06           | -29.72           |
| AT-CG (PBE0AC)        | -21.45         | 75.66            | -4.72           | -78.05           | -32.43           |
| AT-CG (LPBE0AC)       | -21.09         | 75.81            | -5.16           | -84.08           | -38.40           |
| AT-GC (PBE0AC)        | -16.64         | 82.78            | -5.08           | -79.76           | -22.28           |
| AT-GC (LPBE0AC)       | -16.54         | 82.66            | -5.56           | -85.97           | -28.97           |
| AT-TA (PBE0AC)        | -26.25         | 93.07            | -3.74           | -85.36           | -27.14           |
| AT-TA (LPBE0AC)       | -25.86         | 93.03            | -4.06           | -91.96           | -33.74           |
| CG-AT (PBE0AC)        | -15.61         | 54.14            | -3.63           | -67.87           | -35.07           |
| CG-AT (LPBE0AC)       | -15.13         | 54.56            | -3.92           | -73.04           | -39.63           |
| CG-CG (PBE0AC)        | 5.28           | 58.31            | -4.92           | -70.99           | -13.85           |
| CG-CG (LPBE0AC)       | 4.95           | 58.46            | -5.38           | -76.50           | -19.98           |
| CG-GC (PBE0AC)        | -24.74         | 59.95            | -5.38           | -72.21           | -44.62           |
| CG-GC (LPBE0AC)       | -24.24         | 60.46            | -5.82           | -77.76           | -49.60           |
| GC-AT (PBE0AC)        | -13.24         | 50.52            | -3.28           | -66.63           | -34.37           |
| GC-AT (LPBE0AC)       | -13.25         | 50.58            | -3.6            | -71.75           | -39.74           |
| GC-CG (PBE0AC)        | -32.48         | 56.08            | -5.3            | -70.28           | -54.78           |
| GC-CG (LPBE0AC)       | -32.10         | 56.24            | -5.9            | -75.67           | -60.24           |
| TA-AT (PBE0AC)        | -21.61         | 48.38            | -1.94           | -63.64           | -40.75           |
| TA-AT (LPBE0AC)       | -21.22         | 48.69            | -2.09           | -68.44           | -45.00           |

Tabelle 3.10: DFT-SAPT-Energiebeiträge für A-DNA unter Benutzung verschiedener Funktionale in kJ/mol (aVDZ).

| Tetramer (Funktional) | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{Ind}^{(2)}$ | $E_{Disp}^{(2)}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|-----------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| AT-AT (PBE0AC)        | -16.33         | 57.63            | -2.87           | -74.53           | -38.33           |
| AT-AT (LPBE0AC)       | -16.10         | 58.09            | -3.16           | -80.25           | -43.66           |
| AT-CG (PBE0AC)        | -13.38         | 67.46            | -5.06           | -77.43           | -31.00           |
| AT-CG (LPBE0AC)       | -12.90         | 67.87            | -5.59           | -83.42           | -36.63           |
| AT-GC (PBE0AC)        | -14.65         | 70.07            | -4.57           | -79.02           | -31.14           |
| AT-GC (LPBE0AC)       | -14.66         | 70.46            | -5.01           | -85.17           | -37.35           |
| AT-TA (PBE0AC)        | -12.08         | 77.18            | -3.03           | -79.34           | -20.24           |
| AT-TA (LPBE0AC)       | -11.89         | 77.54            | -3.27           | -85.49           | -26.07           |
| CG-AT (PBE0AC)        | -28.82         | 74.03            | -4.27           | -75.38           | -37.52           |
| CG-AT (LPBE0AC)       | -28.37         | 74.41            | -4.54           | -81.20           | -42.80           |
| CG-CG (PBE0AC)        | -4.64          | 65.90            | -5.54           | -78.49           | -24.77           |
| CG-CG (LPBE0AC)       | -4.98          | 66.35            | -6.09           | -84.57           | -31.30           |
| CG-GC (PBE0AC)        | -44.67         | 94.06            | -6.01           | -83.50           | -44.22           |
| CG-GC (LPBE0AC)       | -43.72         | 94.61            | -6.40           | -89.95           | -49.56           |
| GC-AT (PBE0AC)        | -8.38          | 54.69            | -4.02           | -73.06           | -32.36           |
| GC-AT (LPBE0AC)       | -8.19          | 55.10            | -4.43           | -78.66           | -37.77           |
| GC-CG (PBE0AC)        | -13.49         | 60.63            | -6.24           | -76.04           | -37.31           |
| GC-CG (LPBE0AC)       | -13.07         | 60.89            | -6.94           | -81.88           | -43.19           |
| TA-AT (PBE0AC)        | -16.17         | 54.01            | -2.43           | -68.48           | -35.33           |
| TA-AT (LPBE0AC)       | -15.94         | 54.38            | -2.63           | -73.78           | -40.23           |

Tabelle 3.11: DFT-SAPT-Energiebeiträge für B-DNA unter Benutzung verschiedener Funktionale in kJ/mol (aVDZ).

Da die Ergebnisse beider Funktionale vom Trend her im Einklang stehen, wurde bei den Rechnungen auf aVTZ-Niveau ausschließlich das LPBE0AC-Funktional verwendet. Vergleiche wurden nur noch stichprobenartig zum PBE0-Funktional gemacht, weil es ganz ohne die asymptotische Korrektur auskommt. Die im folgenden Teil präsentierten Ergebnisse wurden mit aVTZ-Basissätzen erhalten, insofern nichts anderes definiert wird.



## 3.4 Ergebnisse zu den Wechselwirkungen zweier benachbarter Basenpaare in DNA

### 3.4.1 Vergleich der Ergebnisse von DFT-SAPT(LPBE0AC) mit supermolekularen Methoden

#### Resultate für A-DNA

In diesem Abschnitt sollen die weitaus zeitaufwändigeren (DFT-SAPT: 228 Stunden, SCS-MP2: 173 Stunden) Ergebnisse der Rechnungen, welche mit dem aVTZ-Basissatz durchgeführt wurden, vorgestellt und diskutiert werden. Zunächst wird sich hierbei auf die A-DNA beschränkt.

| Tetramer | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|----------|-----------------|---------------------|------------------|
| AT-AT    | -54.35          | -31.44              | -34.29           |
| AT-CG    | -63.73          | -40.36              | -42.70           |
| AT-GC    | -53.19          | -29.79              | -33.89           |
| AT-TA    | -60.46          | -35.13              | -38.76           |
| CG-AT    | -62.51          | -42.52              | -43.30           |
| CG-CG    | -43.04          | -21.75              | -23.89           |
| CG-GC    | -72.95          | -51.93              | -53.67           |
| GC-AT    | -61.70          | -41.57              | -43.37           |
| GC-CG    | -83.30          | -62.23              | -63.86           |
| TA-AT    | -66.07          | -47.20              | -48.45           |

Tabelle 3.12: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden für A-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Tabelle [3.12] zeigt: MP2 überschätzt die Wechselwirkungsenergien deutlich. Ein möglicher Erklärungsansatz dazu wäre, dass die Orbitale bei der Methode stark delokalisiert sind. In der CI-Matrix tauchen zwar nicht-diagonale Kopplungen zwischen den Orbitalen auf, aber sie werden bei MP2 vernachlässigt. Besitzt das System jedoch viele delokalisierte Orbitale, so können die nicht-diagonalen Elemente durchaus von Bedeutung sein. Allerdings werden sie nicht berücksichtigt und die ermittelte Energie ist fehlerhaft. Die mit Hartree-Fock erhaltenen Resultate wurden sowohl in der graphischen Darstellung wie auch in den Tabellen bewusst ausgelassen, da diese sich ausnahmslos repulsiv verhielten. Die MP2-Energien sind vom Betrag her um durchschnittlich 22 kJ/mol höher als die SCS-MP2-Wechselwirkungsenergien.

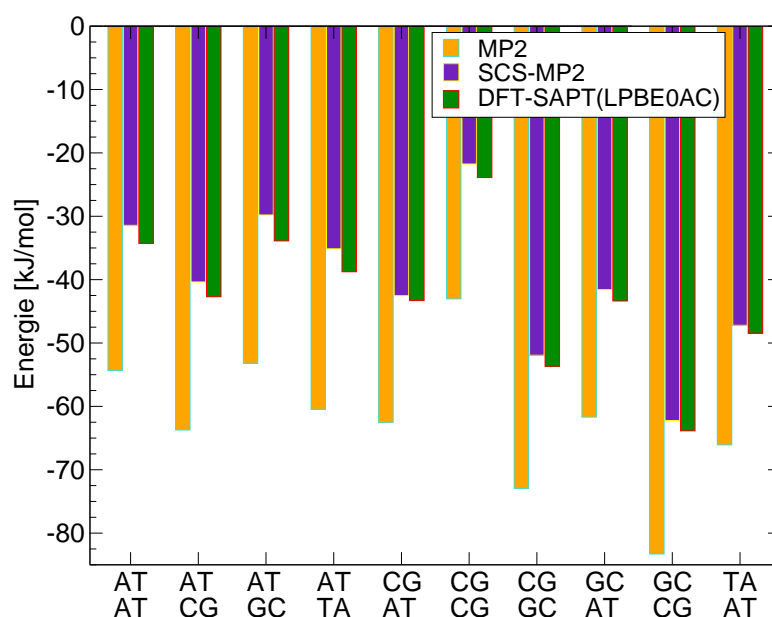


Abbildung 3.7: Methodenvergleich für A-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Abbildung [3.7] zeigt den Vergleich zwischen DFT-SAPT-Stapelwechselwirkungsenergien und den counterpoise-korrigierten MP2- und SCS-MP2-Wechselwirkungsenergien. Zwischen den mit SCS-MP2 und DFT-SAPT erhaltenen Ergebnissen besteht eine sehr große Ähnlichkeit, wobei die mit DFT-SAPT erhaltene Gesamtenergie nur um betragsweise ca. 2.2 kJ/mol höher ist. Der hierfür ermittelte Korrelationskoeffizient liegt bei 0.997.

Im Mittel beträgt die DFT-SAPT-Wechselwirkungsenergie  $-42.62 \pm 20$  kJ/mol für die Tetramere der A-DNA. Verglichen mit den im vorhergehenden Unterkapitel präsentierten Ergebnissen auf aVDZ-Niveau für dieselben Geometrien (s.o.) haben sich diese Gesamtwechselwirkungsenergien um -4 kJ/mol abgesenkt. Der Grad der Abweichung vom Mittelwert ist mit  $\pm 20$  kJ/mol praktisch unverändert geblieben.

Die SCS-MP2-Wechselwirkungsenergien betragen  $-40.39 \pm 20$  kJ/mol. Die Absolutwerte der beiden Methoden weichen zwar um ca. 2 kJ/mol voneinander ab, die Abweichung ist mit  $\pm 20$  kJ/mol jedoch etwa gleich. Wie in den Testrechnungen bereits gesehen, zeigt sich auch bei diesen Ergebnissen, dass durch Variation der Basenabfolge auch die Wechselwirkungsenergien Veränderungen unterliegen.

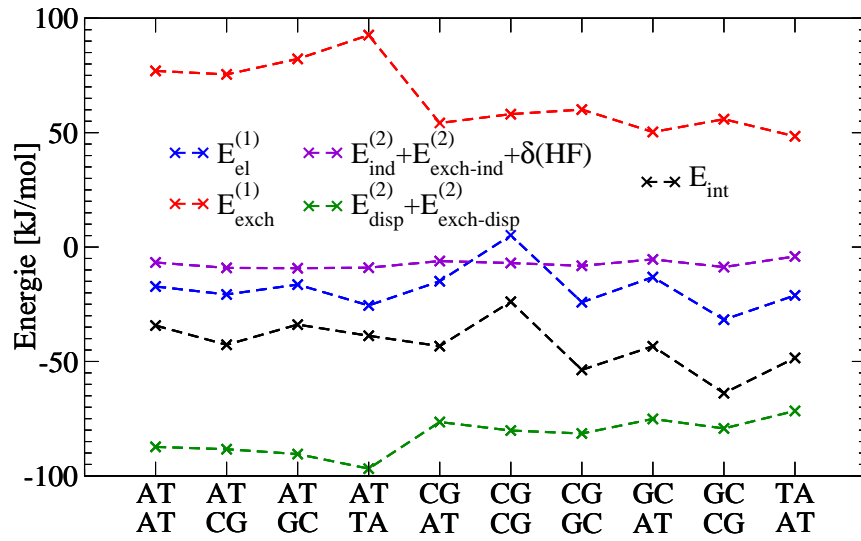


Abbildung 3.8: Graphische Auftragung der Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) für A-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Die Abbildung [3.8] zeigt einen Graphen, bei dem die Induktionsbeiträge  $E_{ind}^{(2)}$ ,  $E_{exch-ind}^{(2)}$  und  $\delta_{HF}$  zu  $E_{Ind}$  (violett) sowie die Dispersionsanteile  $E_{disp}^{(2)}$  und  $E_{exch-disp}^{(2)}$  zu  $E_{Disp}^{(2)}$  (grün) zusammen gefasst wurden. Die gestrichelten Linien sollen hier nur zur optischen Vereinfachung dienen; sie sind in keiner Weise Verbindungslinien.

Tendenziell ist zu erkennen, dass sich Dispersions- und Austausch-Beitrag nahezu kompensieren. Die Parallelität zwischen der Gesamtwechselwirkungsenergie und dem Elektrostatik-Beitrag lässt die Aussage zu, dass  $E_{int}$  im wesentlichen durch  $E_{el}^{(1)}$  moduliert wird. Der zugehörige Korrelationskoeffizient liegt bei 0.829. Die Koeffizienten für die anderen Beiträge zeigen deutlich, dass für sie keine Korrelation existiert.

Die Summe der Induktionsanteile verhält sich konstant und ist klein (im Mittel etwa -6 kJ/mol). Die Induktionswechselwirkung ist hier also von geringer Bedeutung.

Die genaue Zerlegung der in Abb. [3.8] gezeigten Einzelbeiträge zeigt Tabelle [3.13]:

| Tetramer | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
|----------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|---------------|
| AT-AT    | -17.23         | 76.99            | -32.83          | 29.72                | -99.43           | 12.13                 | -3.63         |
| AT-CG    | -20.72         | 75.45            | -32.72          | 27.60                | -100.47          | 12.13                 | -3.98         |
| AT-GC    | -16.40         | 82.23            | -37.94          | 32.42                | -103.43          | 12.97                 | -3.72         |
| AT-TA    | -25.52         | 92.63            | -34.97          | 30.94                | -110.81          | 13.97                 | -4.99         |
| CG-AT    | -14.94         | 54.21            | -27.68          | 23.78                | -86.40           | 9.95                  | -2.21         |
| CG-CG    | 5.18           | 58.081           | -31.41          | 26.06                | -90.59           | 10.42                 | -1.63         |
| CG-GC    | -24.11         | 60.09            | -32.79          | 27.00                | -92.62           | 11.15                 | -2.38         |
| GC-AT    | -13.14         | 50.29            | -24.48          | 20.92                | -84.23           | 9.11                  | -1.84         |
| GC-CG    | -31.74         | 55.88            | -28.67          | 22.82                | -89.19           | 9.92                  | -2.90         |
| TA-AT    | -21.13         | 48.40            | -22.28          | 20.21                | -80.45           | 8.84                  | -2.04         |

Tabelle 3.13: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) für A-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Die  $\delta_{HF}$  Korrektur zur Abschätzung der Induktionseffekte höherer Ordnung macht im Mittel etwa 10% von der DFT-SAPT-Gesamtenergie aus, zeigt aber keinen definitiven Trend.

Eine Basissatz-Extrapolation für den Dispersionsbeitrag wurde mit Formel [2.57] (s. Theorieteil) durchgeführt (Herleitung in [59], weiterführend: [60, 61]): Für die A-DNA liefert die Extrapolation eine weitere Absenkung der Wechselwirkungsenergien um durchschnittlich 1 kJ/mol.

| Tetramer | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(extrapol.)$ | $E_{extrapol.}^{SAPT}$ |
|----------|----------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|
| AT-AT    | -83.30               | -87.30               | -88.99                      | -35.98                 |
| AT-CG    | -84.32               | -88.34               | -90.03                      | -44.39                 |
| AT-GC    | -86.25               | -90.47               | -92.25                      | -35.67                 |
| AT-TA    | -92.22               | -96.84               | -98.78                      | -40.70                 |
| CG-AT    | -73.30               | -76.45               | -77.78                      | -44.63                 |
| CG-CG    | -76.75               | -80.17               | -81.61                      | -25.33                 |
| CG-GC    | -78.05               | -81.47               | -82.91                      | -55.11                 |
| GC-AT    | -71.95               | -75.12               | -76.41                      | -44.66                 |
| GC-CG    | -75.91               | -79.27               | -80.64                      | -65.23                 |
| TA-AT    | -68.65               | -71.61               | -72.86                      | -49.70                 |

Tabelle 3.14: Extrapolation des Dispersionsbeitrages für A-DNA in kJ/mol.

### Resultate für B-DNA

Für die B-DNA können die gleichen Analysen durchgeführt werden wie für die A-DNA. Die Verbesserung der Energien beim Übergang von aVDZ nach aVTZ-Basisatz-Niveau tritt erwartungsgemäß auf.

Auch hier sei zunächst in Tabelle [3.15] ein Vergleich der Gesamtwechselwirkungsenergien von DFT-SAPT mit den counterpoise-korrigierten Wechselwirkungsenergien der supermolekularen Methoden gezeigt.

| Tetramer | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|----------|-----------------|---------------------|------------------|
| AT-AT    | -68.82          | -46.46              | -47.66           |
| AT-CG    | -61.79          | -39.02              | -41.08           |
| AT-GC    | -62.40          | -39.09              | -41.96           |
| AT-TA    | -51.11          | -27.71              | -30.66           |
| CG-AT    | -65.12          | -43.23              | -47.36           |
| CG-CG    | -56.69          | -33.42              | -35.86           |
| CG-GC    | -73.27          | -49.49              | -54.99           |
| GC-AT    | -63.18          | -41.13              | -41.72           |
| GC-CG    | -69.22          | -46.67              | -47.51           |
| TA-AT    | -62.02          | -41.68              | -44.08           |

Tabelle 3.15: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden für B-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Tabelle [3.15] zeigt, dass MP2 die Wechselwirkungsenergien wiederum dramatisch überschätzt. Da es sich bei den betrachteten Systemen nach wie vor um  $\pi$ -Systeme handelt, ist die Argumentation in diesem Fall die gleiche wie schon für die Tetramere der A-DNA, also die Überschätzung der Elektronenkorrelation von  $\pi - \pi$ -Systemen.

Die MP2-Wechselwirkungsenergien sind vom Betrag her um durchschnittlich 23 kJ/mol höher als die SCS-MP2-Energien. Diese beiden Methoden sind in der Theorie nicht so weit entfernt voneinander wie DFT-SAPT und SCS-MP2, die vollkommen verschiedenen Ursprungs sind. Es scheint so, als sei SCS-MP2 in der Lage, die  $\pi - \pi$ -Wechselwirkungen etwas besser zu beschreiben.

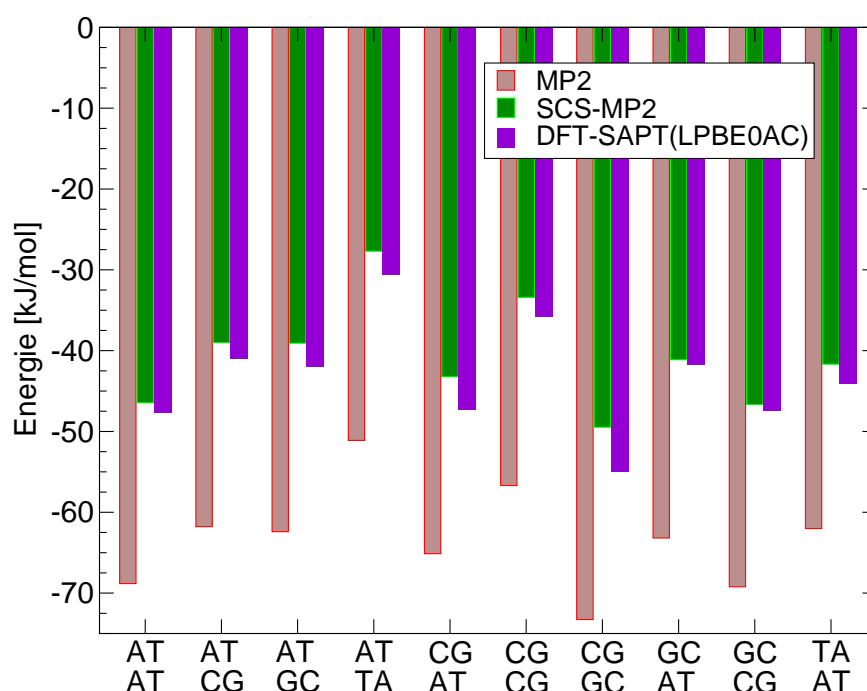


Abbildung 3.9: Methodenvergleich für B-DNA (aVTZ/kJ/mol).

Obwohl der theoretische Hintergrund vollkommen verschieden und SCS-MP2 weniger zeitaufwändig ist, stehen die Wechselwirkungsenergien wiederum in gutem Einklang mit denen aus DFT-SAPT(LPBE0AC). Die Energien sind betragsweise um durchschnittlich 2.5 kJ/mol größer bei DFT-SAPT. Abhängig von der Basenabfolge variiert die Gesamtenergie zwar, liegt aber im Mittel bei  $43.29 \text{ kJ/mol} \pm 12 \text{ kJ/mol}$  für die Tetramere der B-DNA. Die mittlere Abweichung von nur  $\pm 12 \text{ kJ/mol}$  ist vom Betrag her also um 8 kJ/mol kleiner als die für die Tetramere der A-DNA ermittelte Abweichung.

Bereits der Methodenvergleich (s. Abb. [3.9]) zeigt, dass die beiden DNA-Typen in jedem Fall voneinander unterscheidbar sind. Ein identisch gewähltes Tetramer (z.B. CG-GC) liefert für beide DNA-Typen deutlich unterschiedliche Stapelwechselwirkungsenergien.

Die Aufteilung der Energiebeiträge ist bei der B-DNA deutlich verschieden von der für die A-DNA aufgetragene Verteilung (Vgl. Abb. [3.8]). Abbildung [3.10] zeigt nun die Verteilung der Einzelbeiträge für die Tetramere der B-DNA.

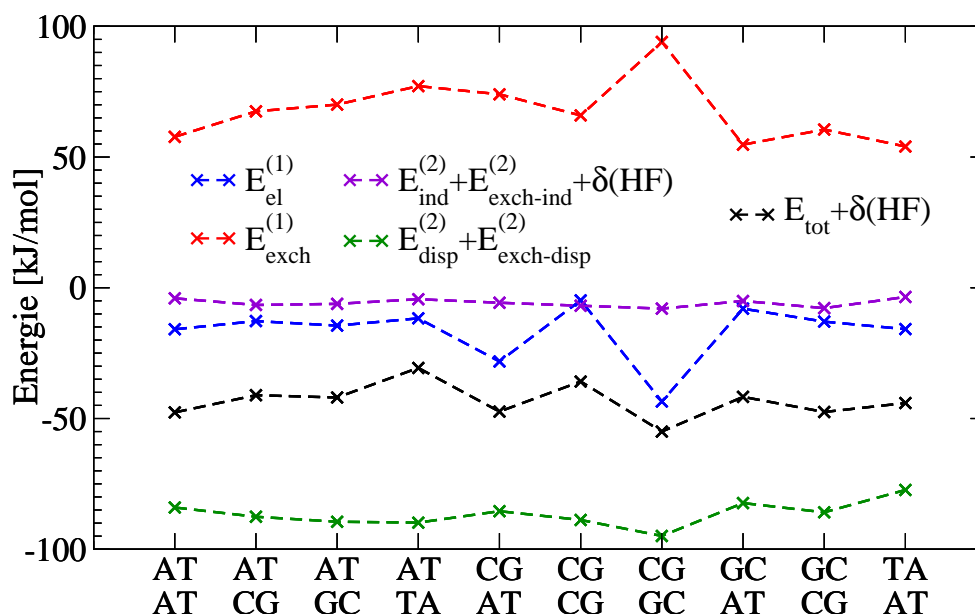


Abbildung 3.10: Graphische Auftragung der Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) für B-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Die Induktionsanteile (violett) verhalten sich auch bei den Tetrameren der B-DNA annähernd konstant und liegen bei etwa -5 kJ/mol. Die aufsummierten Anteile zur Dispersion sind nahezu konstant.

Anders als bei A-DNA ist aber nun keinerlei quantitative Korrelation zwischen der Gesamtenergie und irgendeinem der Einzelbeiträge gegeben. Alle ermittelten Korrelationskoeffizienten liegen weit unter 0.8.

Das Maximum im Austauschbeitrag erster Ordnung beim CG-GC-Tetramer entsteht durch zu nahe Kontakte: Die Distanzen sind kleiner als die Summe der *van-der-Waals*-Radien der einzelnen Atome. Desweiteren gibt es solche Kontakte im CG-AT- und im TA-AT-Tetramer.

Die schwarze Kurve der Gesamtenergien zeigt, dass diese tendenziell weniger stark um einen Mittelwert schwanken.

KAPITEL 3. ERGEBNISSE TEIL I - STAPELWECHSELWIRKUNGEN  
ZWISCHEN BENACHBARTEN DNA-BASENPAAREN

---

| Tetramer | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
|----------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|---------------|
| AT-AT    | -15.87         | 57.73            | -24.89          | 21.75                | -94.25           | 10.21                 | -2.35         |
| AT-CG    | -12.73         | 67.48            | -33.02          | 27.48                | -99.19           | 11.62                 | -2.71         |
| AT-GC    | -14.47         | 70.06            | -34.36          | 29.39                | -101.52          | 12.04                 | -3.10         |
| AT-TA    | -11.68         | 77.12            | -35.89          | 32.68                | -102.35          | 12.52                 | -3.07         |
| CG-AT    | -28.19         | 73.99            | -38.94          | 34.434               | -97.87           | 12.41                 | -3.20         |
| CG-CG    | -4.81          | 65.92            | -34.16          | 28.10                | -100.60          | 11.81                 | -2.12         |
| CG-GC    | -43.50         | 94.02            | -52.73          | 46.37                | -110.47          | 15.54                 | -4.24         |
| GC-AT    | -8.00          | 54.73            | -26.00          | 21.60                | -92.32           | 9.98                  | -1.70         |
| GC-CG    | -12.94         | 60.53            | -31.67          | 24.77                | -96.80           | 10.93                 | -2.32         |
| TA-AT    | -15.81         | 54.02            | -24.58          | 21.96                | -86.76           | 9.43                  | -2.35         |

Tabelle 3.16: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) für B-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Die  $\delta_{HF}$ -Korrektur der jeweiligen Tetramere macht weniger als 10% der DFT-SAPT-Gesamtwechselwirkungsenergie aus. Auch hier sind die Schwankungen wesentlich weniger stark ausgeprägt.

Die Basissatz-Extrapolation liefert für die Summe der Dispersionsbeiträge folgende Werte. Ähnlich wie bei der A-DNA senkt sich auch hier die Gesamtwechselwirkungsenergie um ca. 1 kJ/mol.

| Tetramer | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(extrapol.)$ | $E_{extrapol.}^{SAPT}$ |
|----------|----------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|
| AT-AT    | -80.51               | -84.04               | -85.53                      | -49.15                 |
| AT-CG    | -83.71               | -87.58               | -89.21                      | -42.71                 |
| AT-GC    | -85.46               | -89.48               | -91.17                      | -43.65                 |
| AT-TA    | -85.76               | -89.83               | -91.54                      | -32.37                 |
| CG-AT    | -81.47               | -85.45               | -87.13                      | -49.04                 |
| CG-CG    | -84.87               | -88.80               | -90.45                      | -37.51                 |
| CG-GC    | -90.30               | -94.93               | -96.88                      | -56.94                 |
| GC-AT    | -78.92               | -82.34               | -83.78                      | -43.16                 |
| GC-CG    | -82.17               | -85.87               | -87.43                      | -49.07                 |
| TA-AT    | -74.01               | -77.33               | -78.73                      | -45.48                 |

Tabelle 3.17: Extrapolation des Dispersionsbeitrages für B-DNA in kJ/mol.



### Analyse der Überlappung

Mittels eines kleinen Hilfsprogramms wurde das Quadrat der Überlappung der Orbitale (genauer gesagt die Spur der *Überlappungs-Matrix*) der beteiligten Dimere berechnet, um eine grobe Abschätzung des Austauschbeitrages  $E_{exch}^{(1)}$  durchzuführen:

$$S^2 = \sum_{a \in A, b \in B} S_{ab}^2 \quad (3.1)$$

Für A - und B-DNA ergab das Verfahren:

| Tetramer  | Überlappung | Tetramer  | Überlappung |
|-----------|-------------|-----------|-------------|
| AT-AT (A) | 0.042       | CG-CG (A) | 0.033       |
| AT-AT (B) | 0.033       | CG-CG (B) | 0.037       |
| AT-CG (A) | 0.042       | CG-GC (A) | 0.034       |
| AT-CG (B) | 0.038       | CG-GC (B) | 0.049       |
| AT-GC (A) | 0.045       | GC-AT (A) | 0.029       |
| AT-GC (B) | 0.039       | GC-AT (B) | 0.032       |
| AT-TA (A) | 0.051       | GC-CG (A) | 0.032       |
| AT-TA (B) | 0.042       | GC-CG (B) | 0.034       |
| CG-AT (A) | 0.031       | TA-AT (A) | 0.028       |
| CG-AT (B) | 0.040       | TA-AT (B) | 0.031       |

Tabelle 3.18: Ermittelte Überlappung für die Tetramere in A- und B-DNA-Konformation (aVTZ).

Die dadurch ermittelten Zahlen spiegeln sich qualitativ im Austauschbeitrag  $E_{exch}^{(1)}$  wieder: Bei A-DNA hat das Tetramer AT-TA die größte Überlappung. Bei B-DNA ist es CG-GC. Diese beiden Tetramere haben auch gemäß der beiden Abbildungen [3.8] und [3.10] den stärksten Austauschanteil. Das Minimum nimmt für beide DNA-Typen das Tetramer TA-AT an. Auch dies ist in den Tabellen wie auch in den Diagrammen der Einzelbeiträge zu sehen. Eine grobe Korrelation ist also durchaus gegeben. Diese reicht aber nicht aus, um den Austauschbeitrag quantitativ aus der Überlappung vorherzusagen, weswegen hier keine Graphen gezeigt werden.

### 3.4.2 Vergleich mit anderen Geometrien

Die bisher vorgestellten Geometrien basieren auf gemittelten Parametern. Dies wiederum lässt eine Menge Spielraum für deren Veränderung, z.B. Änderung der Ganghöhe, der Rotation, Abstand der Basen usw..

Zum direkten Vergleich wurden von J. Šponer Geometrien zur Verfügung gestellt. Sie unterscheiden sich dahingehend, dass die Abstände variiert wurden und die Rotation zweier übereinanderliegenden Basen zu den verbleibenden verstärkt wurde (positive Winkel; siehe Tabelle [3.19]). Den Geometrien liegt grundsätzlich die Struktur der B-DNA zugrunde. Beim Vergleich der Wechselwirkungsenergien werden die von Šponer zur Verfügung gestellten Tetramere mit den B-DNA-Tetrameren aus dem vorgehenden Teil verglichen.

| Tetramer              | Gegenrotation in ° | Ganghöhe in Å |
|-----------------------|--------------------|---------------|
| GC ( $\hat{=}$ GC-CG) | 0                  | 3.25          |
| CG ( $\hat{=}$ CG-GC) | 0                  | 3.19          |
| GG ( $\hat{=}$ GC-GC) | 0                  | 3.36          |
| GA ( $\hat{=}$ GC-AT) | 10                 | 3.15          |
| AG ( $\hat{=}$ AT-GC) | 8                  | 3.19          |
| TG ( $\hat{=}$ CG-AT) | 0                  | 3.19          |
| GT ( $\hat{=}$ AT-CG) | 10                 | 3.15          |
| AT ( $\hat{=}$ AT-TA) | 10                 | 3.26          |
| TA ( $\hat{=}$ TA-AT) | 8                  | 3.16          |
| AA ( $\hat{=}$ AT-AT) | 0                  | 3.24          |
| AA ( $\hat{=}$ AT-AT) | 20                 | 3.05          |

Tabelle 3.19: Die Geometrien von Šponer und die Veränderung der beiden Parameter Ganghöhe und Gegenrotation. Die in Klammern angegebenen Tetramerbezeichnungen entsprechen denen, die in den vorigen Kapiteln vorgestellt wurden.

Die Tabelle [3.19] zeigt die beiden veränderten Parameter. „Ganghöhe“ bezeichnet den Abstand der zwei Basenpaare zueinander. Gegenrotation heißt, die Basen *innerhalb* eines Stranges wurden gegen die des anderen Stranges um einen bestimmten Winkel gekippt.

Die erhaltenen Geometrien wurden nicht nachoptimiert, sondern unverändert belassen. Auf der nächsten Seite sind die elf Tetramere gezeigt. Speziell in der Seitenansicht wird die sog. Gegenrotation sichtbar. Die für DFT-SAPT benötigten asymptotischen Korrekturen (s. Tab. [3.5]) wurden übernommen.

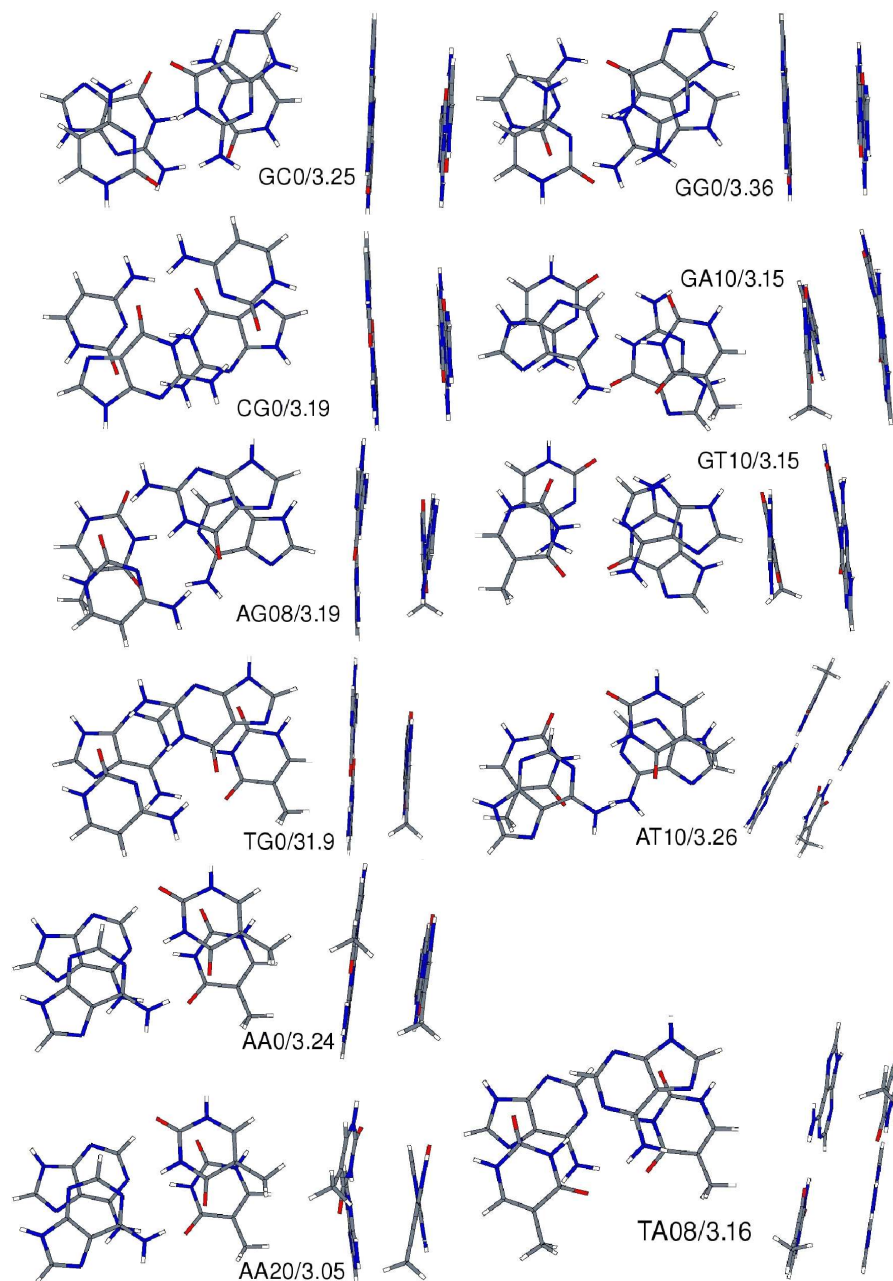


Abbildung 3.11: Die zur Verfügung gestellten Geometrien von Šponer einmal in der Aufsicht und einmal in der Seitenansicht.

GC0/3.25 bedeutet, dass das GC-CG-Tetramer vorliegt, dessen Basenpaare einen Abstand von 3.25 Å haben und dessen Basen um 0° gegeneinander verkippt sind.

Die Tabelle mit den expliziten Gesamtwechselwirkungsenergien, die mit MP2, SCS-MP2 und DFT-SAPT(LPBE0AC) erhalten wurden, befindet sich im Anhang (Tab. [A.3]).

Die Abbildung [3.12] zeigt genau diese aufgetragen für die elf verschiedenen Geometrien.

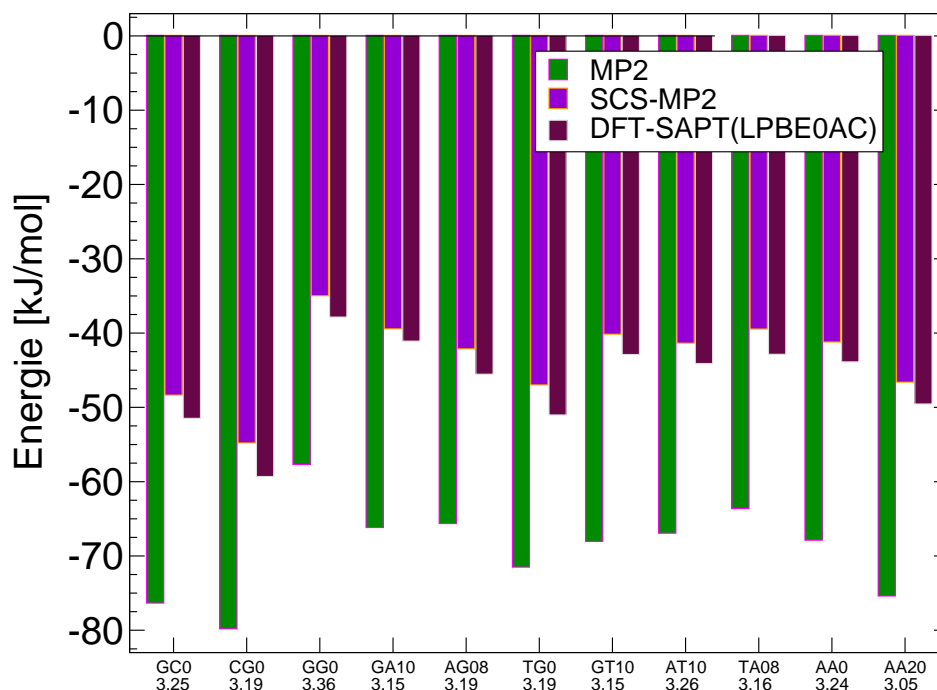


Abbildung 3.12: Wechselwirkungsenergien der verschiedenen Methoden für J. Šponers Geometrien in kJ/mol (aVTZ).

SCS-MP2- und MP2-Wechselwirkungsenergien unterscheiden sich um etwa 26 kJ/mol voneinander.

Die Energien von DFT-SAPT sind im Vergleich zu SCS-MP2 betragsweise um durchschnittlich 3.10 kJ/mol höher. Die mittlere mit DFT-SAPT erhaltende Gesamtwechselwirkungsenergie liegt bei  $-46.32 \pm 11$  kJ/mol.

Die in den Gesamtwechselwirkungsenergien auftretenden Tendenzen wurden auch schon für die Tetramere von A- und B-DNA hinreichend festgestellt. Die Unterschiede erscheinen nicht gravierend.

Jetzt wird der Vergleich der Wechselwirkungsenergien zwischen den bisher zugrunde gelegten Tetrameren und denen J.Šponers durchgeführt. Die Abbildung [3.13] zeigt die DFT-SAPT(LPBE0AC)-Wechselwirkungsenergien, die auf aVTZ-Niveau erhalten wurden.

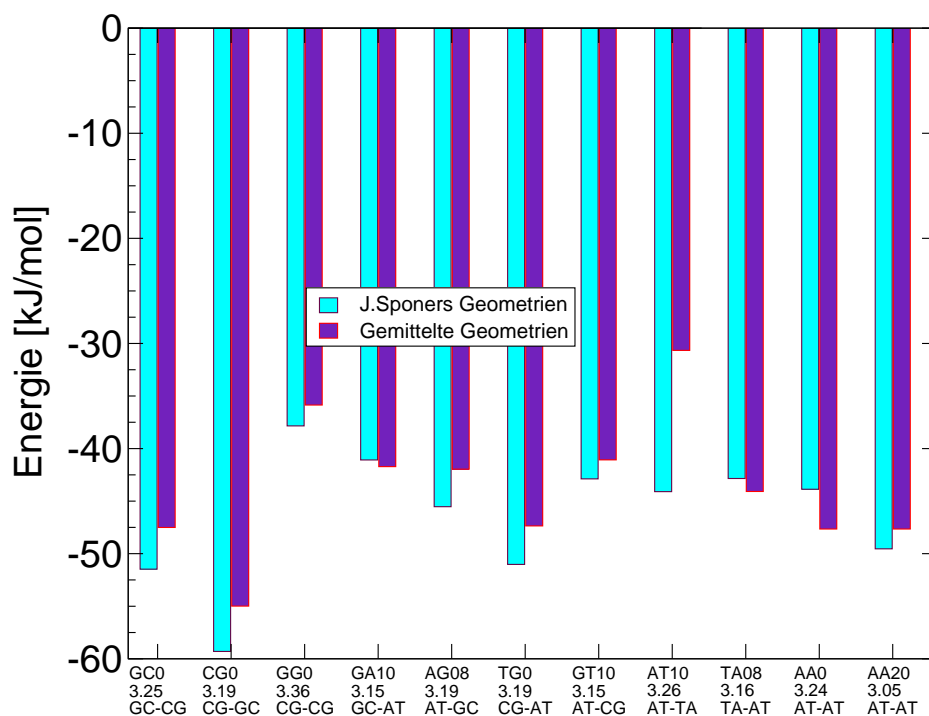


Abbildung 3.13: Vergleich der Gesamtwechselwirkungsenergien aus DFT-SAPT(LPBE0AC) für gemittelte Geometrien und die J.Šponers in kJ/mol (aVTZ).

Nur in drei Fällen liegen die Energien der gemittelten Geometrie betragsweise höher, nämlich bei GC-AT, TA-AT und AT-AT. Es sei kurz darauf hingewiesen, dass das AT-AT-Tetramer zweimal zum Vergleich benutzt wird, weil von Šponer *et. al.* ein Gesamtsystem mit dieser Anordnung zweimal vorgeschlagen wurde.

Der durchschnittliche Unterschied zwischen den Wechselwirkungsenergien beträgt ca. 3 kJ/mol. Aus dem Rahmen fällt da nur die Energiedifferenz zwischen Tetramer AT10/3.26 und dem AT-TA-Tetramer, die vom Betrag her mit 13 kJ/mol an dieser Stelle maximal wird. Ein Blick auf die Strukturen zeigt: Der Abstand zwischen der Methyl-Gruppe des Thymins und den H-Atomen des gegenüberliegenden Adenins hat sich durch die Verkipfung der beiden Stränge gegeneinander von 2.9 Å auf 2.7 Å verkleinert. Auch ist der Absolutabstand um 0.6 Å verringert. Dies könnten mögliche Erklärungen sein.

Die DFT-SAPT-Einzelbeiträge sind nun von besonderem Interesse. Bei größerer Nähe der Basenpaare zueinander wird ein Anstieg sowohl in der Dispersionsenergie wie auch im Austauschbeitrag erwartet. Die Abb. [3.14] zeigt die verschiedenen Anteile.

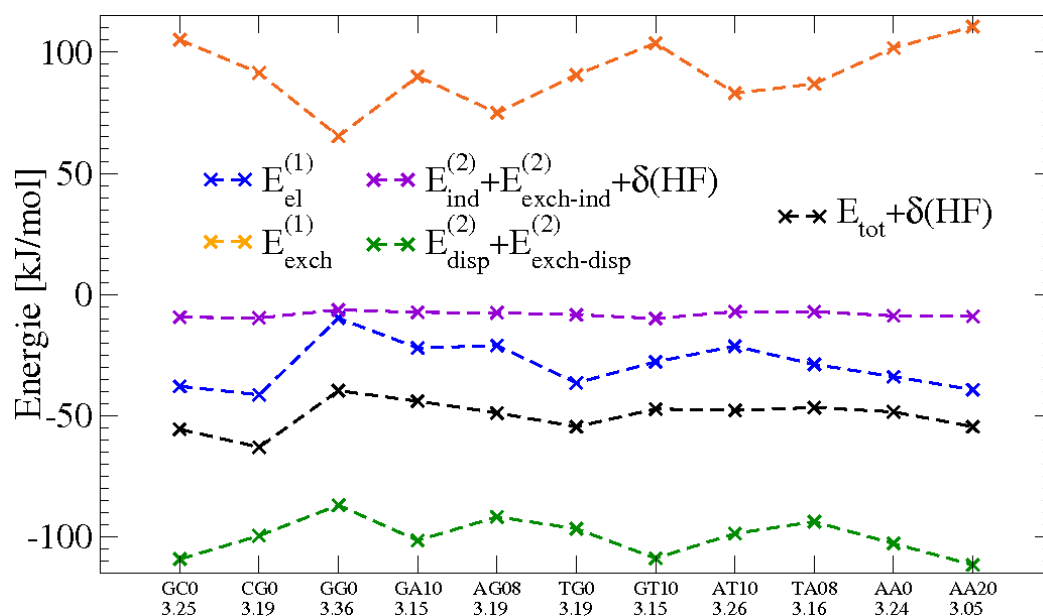


Abbildung 3.14: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) für Šponers Tetramere in kJ/mol (aVTZ).

Augenscheinlich existiert keine quantitative Korrelation zwischen der Gesamtwechselwirkungsenergie und einem der Einzelbeiträge. Dispersions- und Austauschbeitrag scheinen für jedes Tetramer betragsweise sehr ähnlich zu sein. Die Induktionsanteile liegen durchschnittlich alle zwischen 0 und -10 kJ/mol und sind damit in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Induktion für die bereits vorgestellten Tetramere. Die Elektrostatik beträgt im Mittel -30 kJ/mol. Bei den Tetrameren aus gemittelten Parametern liegt der Mittelwert hierfür bei -17 kJ/mol, also betragsweise fast 50% weniger.

Die Graphen in Abb. [3.15] (s. S. 66) zeigen, dass sich die beiden Anteile zur Dispersion und zum Austausch weitgehend und auch unter Berücksichtigung der Veränderungen der Geometrien kompensieren. Dies ist auch eine Erklärung dafür, warum sich die Gesamtwechselwirkungsenergien nicht so gravierend ändern wie zunächst angenommen. Der Austauschanteil wird höher, je näher sich die beiden Basenpaare kommen. Bei einer Distanz von weniger als den üblichen 3.32 Å ist mit sterischen Schwierigkeiten zu rechnen. Für die Dispersionsenergie gilt dasselbe hinsichtlich der Abstandsabhängigkeit: Auch sie

wird betragsweise größer. Die einzige Ausnahme bildet hier GG0/3.36: Es wurde in der Rotation nicht verändert, doch die Ganghöhe ist um 0.04 Å größer als beim regulären CG-CG-Tetramer. Die Dispersion ist betragsmäßig um 1.79 kJ/mol niedriger, der Austauschanteil ist nahezu identisch. Dieses Tetramer kommt seinem aus gemittelten Parametern aufgebautem Analog am nächsten, entsprechend ähnlich fallen seine Gesamtenergien/Energiebeiträge aus.

Es wurde auch hier eine Extrapolation der Dispersionsbeiträge von aVDZ- nach aVTZ-Niveau durchgeführt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle [3.20].

| Tetramer  | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(extrapol.)$ | $E_{extrapol.}^{SAPT}$ |
|-----------|----------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------|
| AA00/3.24 | -97.86               | -102.86             | -104.97                     | -45.98                 |
| AA20/3.05 | -106.01              | -111.63             | -114.00                     | -51.91                 |
| AG08/3.19 | -87.53               | -91.81              | -93.61                      | -47.33                 |
| AT10/3.26 | -94.24               | -98.74              | -100.63                     | -45.99                 |
| CG00/3.19 | -94.71               | -99.62              | -101.69                     | -61.37                 |
| GA10/3.15 | -96.80               | -101.55             | -103.55                     | -43.08                 |
| GC00/3.25 | -104.05              | -109.27             | -111.47                     | -53.67                 |
| GG00/3.36 | -83.19               | -87.01              | -88.62                      | -39.45                 |
| GT10/3.15 | -103.62              | -108.90             | -111.12                     | -45.10                 |
| TA08/3.16 | -89.23               | -93.79              | -95.71                      | -44.77                 |
| TG00/3.19 | -91.96               | -96.73              | -98.74                      | -53.03                 |

Tabelle 3.20: Extrapolation des Dispersionsbeitrages für Šponers Geometrien in kJ/mol.

Die DFT-SAPT-Gesamtenergie sinkt durch die Extrapolation um durchschnittlich 2 kJ/mol ab (Vgl. Tabl. [A.3] im Anhang).

Die beiden Graphen in Abb. [3.15] auf der nächsten Seite zeigen Dispersions- und Austausch-Anteil der zur Verfügung gestellten Geometrien verglichen mit den Geometrien aus gemittelten Parametern. In allen Fällen sind sowohl Dispersion wie auch Austauschbeitrag signifikant höher bei den von Šponer *et al.* zur Verfügung gestellten Geometrien. Der Austausch, der stark abstandsabhängig ist, sollte in den Fällen, wo die Distanz zwischen den Basenpaaren verringert wurde, erwartungsgemäß ansteigen. Durch die Verkipfung der Basen gegeneinander, verändert sich die Überlappung der  $\pi$ -Systeme auf jeden Fall. Dies zusammen mit dem überwiegend kleineren Abstand erklärt die betragsweise Zunahme des Dispersionsbeitrages.



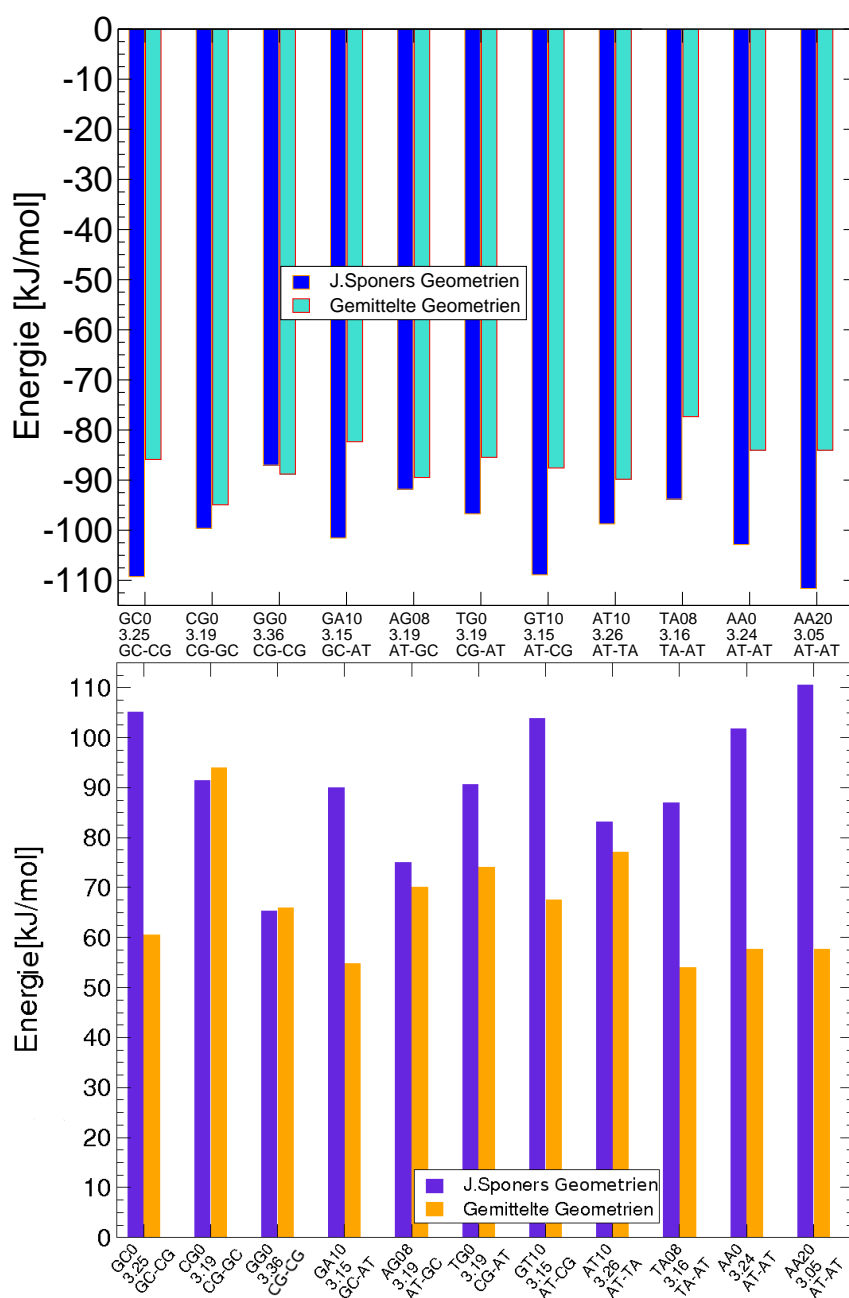


Abbildung 3.15: Dispersions- (oben) und Austausch (unten)- Beitrag in kJ/mol (aVTZ) für J. Šponers Geometrien verglichen mit entsprechenden Energien für die gemittelten B-DNA-Geometrien.

Um den Austauschbeitrag noch näher zu beleuchten, wurde wieder eine Analyse der Überlappung der Orbitale durchgeführt. Tabelle [3.21] zeigt die Ergebnisse.

| Tetramer  | Überlappung | Tetramer  | Überlappung |
|-----------|-------------|-----------|-------------|
| GC0/3.25  | 0.032       | GT10/3.15 | 0.032       |
| GC-CG     | 0.034       | AT-CG     | 0.038       |
| CG0/3.19  | 0.030       | AT10/3.26 | 0.020       |
| CG-GC     | 0.049       | AT-TA     | 0.042       |
| GG0/3.36  | 0.021       | TA08/3.16 | 0.022       |
| CG-CG     | 0.037       | TA-AT     | 0.031       |
| GA10/3.15 | 0.030       | AA0/3.24  | 0.025       |
| GC-AT     | 0.032       | AT-AT     | 0.033       |
| AG08/3.19 | 0.025       | AA20/3.05 | 0.029       |
| AT-GC     | 0.039       | AT-AT     | 0.033       |
| TG0/3.19  | 0.028       |           |             |
| CG-AT     | 0.040       |           |             |

Tabelle 3.21: Ermittelte Überlappung für die Geometrien von Šponer. Darunter als Vergleich die Überlappung des entsprechenden Tetramers aufgebaut aus gemittelten B-DNA-Parametern.

Auf den ersten Blick erscheint es widersprüchlich, dass Geometrien, die wesentlich höhere Austauschbeiträge haben, einen kleineren Wert bei der Überlappung liefern. Tatsächlich stellt sich aber beim Vergleich zweier entsprechender Geometrien (z.B. GT10/3.15 und AT-CG) heraus, dass sich durch die Gegenrotation innerhalb eines Stranges bestimmte Atome nicht so nahe kommen wie bei vergleichbaren Geometrien aus gemittelten Parametern. Selbst wenn sich die Einzelbeiträge von Šponers Geometrien deutlich von denen für die anderen Geometrien unterscheiden, so kompensieren sich diese Veränderungen in den Einzelbeiträgen gerade so, dass die erhaltenen Gesamtwechselwirkungsenergien nicht so verschieden voneinander sind. Welche von den verwendeten Geometrien als besser/richtiger angesehen werden können, kann aufgrund dieser Berechnungen aber nicht gesagt werden.

### 3.4.3 Mehrkörperbeiträge

Die bisher berechnete Stapelwechselwirkungsenergie kann zerlegt werden in additive Zweikörperbeiträge und nicht-additive Drei- und Vierkörperbeiträge nach:

$$E_{Dimer-Stacking}^{int} = E_2^{int} + E_3^{int} + E_4^{int} \quad (3.2)$$

Der Zweikörperbeitrag  $E_2^{int}$  setzt sich hierbei aus den Wechselwirkungsenergien zusammen, welche durch Wechselwirkung der vier *nicht*-wasserstoffbrücken gebundenen Dimere entsteht. Schematisch sieht dies folgendermaßen aus:

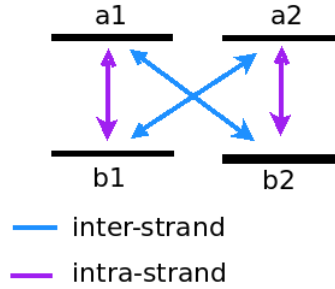


Abbildung 3.16: Einteilung der Stapelwechselwirkung eines Tetramers in *inter*- und *intra-Strang* Anteile zur Demonstration des Zweikörperbeitrages.

Mit dem Begriff „Dimer-Stacking“ ist hier die Wechselwirkung zwischen den beiden Dimeren gemeint, deren Basen durch Wasserstoffbrücken verbunden sind, also ein reguläres Basenpaar ausbilden, von denen zwei übereinander gestapelt sind (Vgl. Abb.[3.5] und [3.6]). Der Zweikörperbeitrag inkl. Counterpoise-Korrektur errechnet sich demnach aus:

$$E_2^{int} = E_{a1b1}^{int} + E_{a2b2}^{int} + E_{a1b2}^{int} + E_{a2b1}^{int} \quad (3.3)$$

Das *int* soll darauf hinweisen, dass es sich bereits um Wechselwirkungsenergien handelt.

Drei- und auch Vierkörperbeiträge verhalten sich, wie eingangs erwähnt, nicht additiv [100, 101].

Die Drei-Körper-Wechselwirkungen setzen sich wie folgt zusammen:

$$\begin{aligned} E_3^{int} &= E_{a1a2b1}^{int} - E_{a1b1}^{int} - E_{a2b1}^{int} \\ &+ E_{a1a2b2}^{int} - E_{a1b2}^{int} - E_{a2b2}^{int} \\ &+ E_{b1b2a1}^{int} - E_{b1a1}^{int} - E_{b2a1}^{int} \\ &+ E_{b1b2a2}^{int} - E_{b1a2}^{int} - E_{b2a2}^{int} \end{aligned} \quad (3.4)$$

Für die Dreikörperbeiträge kann eine ähnliche Unterteilung durchgeführt werden wie für den Zweikörperbeitrag (Vgl. Abb. [3.16]): Diesmal bezieht sich diese Unterteilung jedoch auf die vier möglichen Trimere, in die ein Tetramer zerlegt werden kann. Schematisch sieht dies so aus:

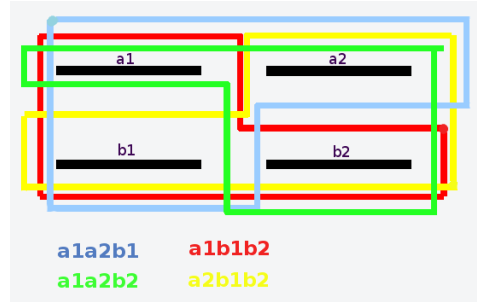


Abbildung 3.17: Einteilung eines Tetramers in die vier möglichen Trimere zur Berechnung des Dreikörperbeitrags.

Nun fehlt nur noch der nicht-additive Vierkörperbeitrag, der sich nach Formel [3.2] berechnet:

$$E_{int}^4 = E_{Dimer-Stacking}^{int} - E_2^{int} - E_3^{int} \quad (3.5)$$

Alle Berechnungen wurden wegen des geringeren Zeitaufwandes unter Berücksichtigung der counterpoise-Korrektur zunächst nur mit den wellenfunktionsbasierten Ansätzen verfolgt. Für DFT-SAPT wäre die Anzahl der Rechnungen zur Generierung der Monomer-Wellenfunktionen immens gestiegen. Zu einem späteren Zeitpunkt der Diskussion werden DFT-SAPT-Ergebnisse in einem etwas anders gelagerten Kontext diskutiert.

Wichtig zu erwähnen ist noch, dass hier überwiegend die SCS-MP2-Energien auf aVTZ-Niveau präsentiert werden. Da ausreichend bekannt ist, dass die MP2-Energien die Wechselwirkungsenergien stark überschätzen, werden sie nicht weiter berücksichtigt. Es sei nur erwähnt, dass die mit MP2 berechneten Zweikörper-Beiträge und die Dimer-Stapelwechselwirkungsenergien im Mittel betragsweise um 17.32 kJ/mol (A-DNA) und 18.25 kJ/mol (B-DNA) höher sind als die mit SCS-MP2 erhaltenen Werte.

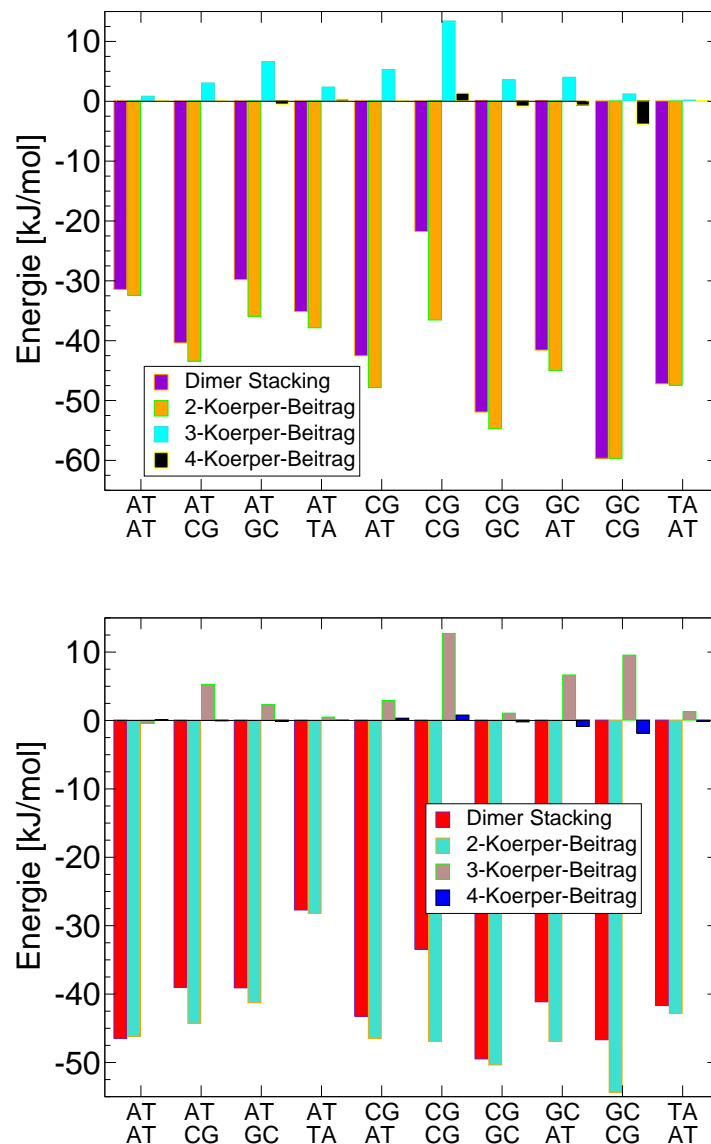


Abbildung 3.18: Die Gesamtwechselwirkungsenergie aufgespalten in Zwei-, Drei- und Vier-Körper-Energien für A-DNA (oben) und B-DNA (unten) erhalten mit SCS-MP2 in kJ/mol (aVTZ).

Der Zweikörperbeitrag liefert bei den Tetrameren beider DNA-Typen den größten Anteil zur gesamten Stapelwechselwirkung.

Wie in den Diagrammen in Abbildung [3.18] ersichtlich, fällt der Dreikörper-Anteil jedoch nicht so klein aus, wie man erwarten würde. Für A-DNA liegt er zwischen 0 und +14.80 kJ/mol und ist damit vollständig repulsiv. Für die B-DNA hingegen liegt er zwischen -0.29 kJ/mol und +13.5 kJ/mol. Die

Dreikörperbeiträge sind offensichtlich sehr wichtig zur Beschreibung kooperativer Effekte. Bezogen auf die Tetramere bewegen sie sich in einer Größenordnung, in der man sie keinesfalls vernachlässigen kann.

Die Trends im prozentualen Beitrag des Dreikörperbeitrags zur Stapelwechselwirkungsenergie erscheinen bei beiden DNA-Typen zunächst grob ähnlich, aber bei quantitativer Betrachtung sind sie sehr verschieden. Beim Übergang von A- zu B-DNA variieren die Dreikörper-Beiträge erheblich.

Die Vierkörperbeiträge verhalten sich vollkommen inhomogen, was das Vorzeichen angeht. Zwar fallen sie alle sehr klein aus ( $-4 < E_4^{int} < +0.8$  kJ/mol), es ist jedoch kein Trend erkennbar. Zur gesamten Stapelwechselwirkungsenergie tragen sie bis ca.  $\pm 6$  % bei. Die Vierkörperbeiträge werden im späteren Verlauf noch gesondert diskutiert.

Bisher wurden alle Beiträge im vollständigen Tetramer-Basissatz berechnet. Jetzt soll der Zweikörperbeitrag in einem reduzierten Basissatz berechnet werden. Das heißt: Die Unterteilung in Abb. [3.16] zeigt, welche vier Dimere übrig bleiben zur Beschreibung von intra- und inter-Strang-Wechselwirkungen. Jedes der möglichen Dimere wird nun in seinem eigenen Dimer-Basissatz berechnet und die Ergebnisse zu einem Zweikörper-Beitrag addiert.

Desweiteren wird der Dreikörperbeitrag aus den vier verschiedenen Trimeren zusammengesetzt. Jedes dieser Trimere wird in seinem entsprechenden Trimer-Basissatz berechnet (Einteilung der Trimere: Vergleich Abb. [3.17]). Verglichen werden die dadurch berechneten Zweikörper- und Dreikörperbeiträge mit ihren jeweiligen Analoga, welche im vollen Tetramer-Basissatz berechnet wurden. Angegeben werden in Tabelle [3.22] nur die auf aVTZ-Niveau mit SCS-MP2 berechneten Beiträge.

Die Zweikörper-Energien werden für beide DNA-Konformationen mit dem Dimer-Basissatz bereits zu mehr als 99% erhalten. Für die Dreikörper-Energien gilt dasselbe: Auch sie werden zu beinahe 100% mit dem Trimer-Basisatz erhalten.

Diese Ergebnisse lassen auch die Aussage zu, dass es möglich ist, den Rechenaufwand erheblich abzusenken, wenn man nicht mit den vollständigen Basissätzen arbeitet. Gleichzeitig erlaubt die durch die Aufteilung des Systems entstehende kleinere Atomanzahl es jedoch, dass zu einem höheren Basissatzniveau übergegangen werden kann (z.B von aVDZ nach aVTZ oder von aVTZ nach aVQZ).

Für die in Tabelle [3.22] angegebenen Zweikörperbeiträge hat das Konsequenzen: Der Zweikörperbeitrag verhält sich additiv, d.h., es ist ohne weiteres möglich, die vier Dimere getrennt voneinander in ihren (eigenen) Dimer-

Basissätzen mit hohem Basissatz-Niveau (mindestens aVTZ) zu berechnen und die Summe aus den erhaltenen Beiträgen zu bilden.

| Tetramer | Zweikörperbeiträge |        |        | Dreikörperbeiträge |       |       |
|----------|--------------------|--------|--------|--------------------|-------|-------|
|          | Basissatz          | A-DNA  | B-DNA  | Basissatz          | A-DNA | B-DNA |
| AT-AT    | tetramer           | -32.43 | -46.17 | tetramer           | 0.86  | -0.41 |
|          | dimer              | -32.13 | -45.88 | trimer             | 0.85  | -0.40 |
| AT-CG    | tetramer           | -43.42 | -44.26 | tetramer           | 3.06  | 5.29  |
|          | dimer              | -43.10 | -43.95 | trimer             | 3.06  | 5.29  |
| AT-GC    | tetramer           | -35.92 | -41.27 | tetramer           | 6.60  | 2.31  |
|          | dimer              | -35.59 | -40.06 | trimer             | 6.59  | 2.30  |
| AT-TA    | tetramer           | -37.85 | -28.21 | tetramer           | 2.39  | 0.50  |
|          | dimer              | -37.54 | -27.92 | trimer             | 2.39  | 0.49  |
| CG-AT    | tetramer           | -47.84 | -46.49 | tetramer           | 5.32  | 2.92  |
|          | dimer              | -47.53 | -46.15 | trimer             | 5.31  | 2.91  |
| CG-CG    | tetramer           | -36.55 | -46.94 | tetramer           | 13.44 | 12.73 |
|          | dimer              | -36.20 | -46.55 | trimer             | 13.44 | 12.72 |
| CG-GC    | tetramer           | -54.72 | -50.36 | tetramer           | 3.60  | 1.08  |
|          | dimer              | -54.39 | -49.98 | trimer             | 3.59  | 1.07  |
| GC-AT    | tetramer           | -44.96 | -46.91 | tetramer           | 4.03  | 6.66  |
|          | dimer              | -44.62 | -46.59 | trimer             | 4.02  | 6.65  |
| GC-CG    | tetramer           | -59.65 | -54.37 | tetramer           | 1.24  | 9.56  |
|          | dimer              | -59.29 | -54.01 | trimer             | 1.24  | 9.54  |
| TA-AT    | tetramer           | -47.44 | -42.83 | tetramer           | 0.07  | 1.29  |
|          | dimer              | -47.14 | -42.52 | trimer             | 0.20  | 1.28  |

Tabelle 3.22: Vergleich der Drei-Körper und Zwei-Körper-Wechselwirkungen berechnet im vollen Tetramer-Basissatz und im Trimer- bzw. Dimer-Basissatz für beide DNA-Typen in kJ/mol (aVTZ).

Die mit SCS-MP2 berechneten Dreikörperwechselwirkungen sollen noch mit den auf Hartree-Fock-Niveau erhaltenen Ergebnissen im Tetramer-Basissatz verglichen werden, um festzustellen, wie gut die Übereinstimmung ist. In den bisher vorgestellten Ergebnissen stand ein Vergleich zwischen Hartree-Fock und SCS-MP2 nicht zur Diskussion. Die ermittelten Dreikörperbeiträge sind jedoch so klein, dass die verschiedenen Methoden Ergebnisse liefern, die sich nicht mehr so stark voneinander unterscheiden.

Die Abbildung [3.19] (s. nächste Seite) zeigt den Unterschied der Dreikörperbeiträge für A- und B-DNA, die mit Hartree-Fock und SCS-MP2 einmal im Trimer- und einmal im Tetramer-Basissatz berechnet wurden. Die Trends zwi-



schen Hartree-Fock und SCS-MP2 sind deutlich verschieden voneinander, das heißt, es gibt einen Elektronenkorrelationsbeitrag, der nicht vernachlässigbar ist.

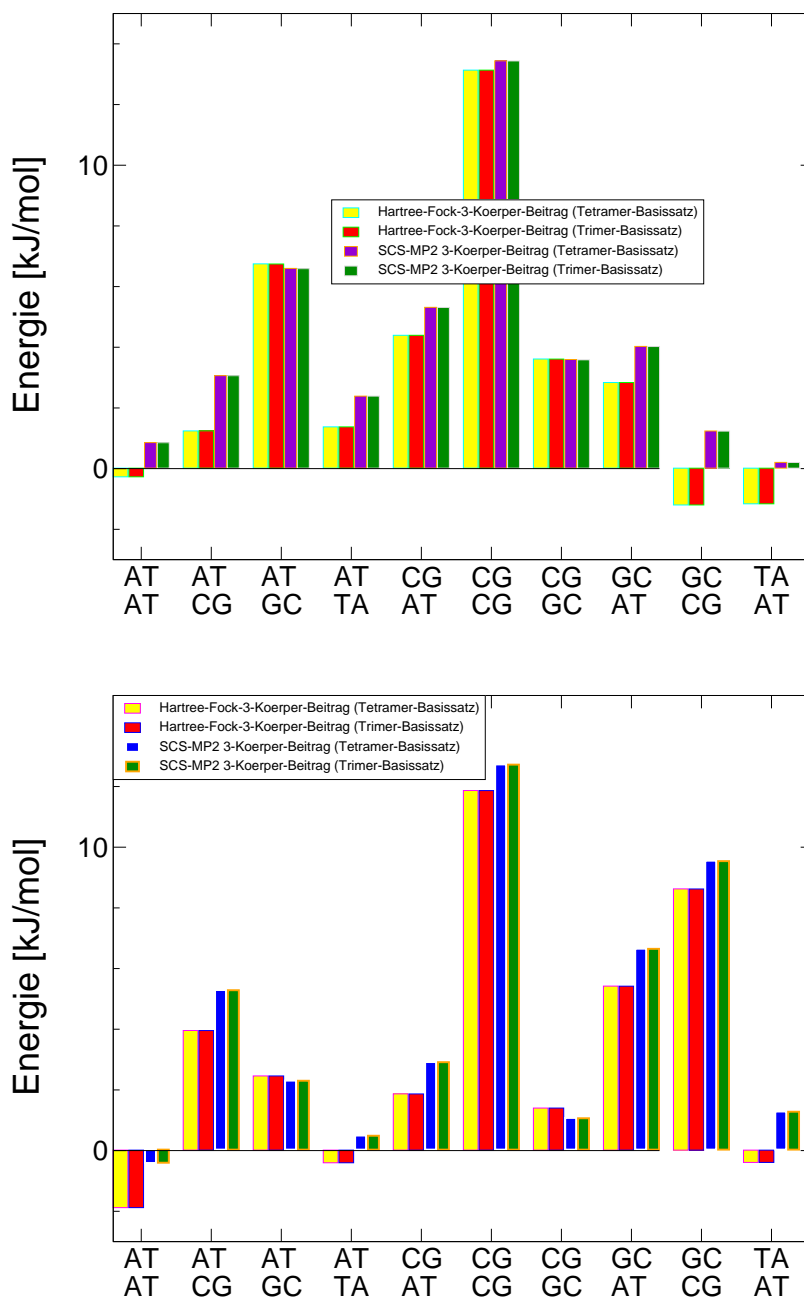


Abbildung 3.19: Dreikörperbeiträge erhalten mit Hartree-Fock und SCS-MP2 im vollen und im Trimer-Basisatz zur Demonstration des Korrelationseffektes für A- (oben) und B-DNA (unten) in kJ/mol (aVTZ).

Als letztes soll ein Vergleich der Vierkörperbeiträge durchgeführt werden. Diese wurden einmal mit Hartree-Fock und einmal mit SCS-MP2 auf aVTZ-Niveau berechnet.

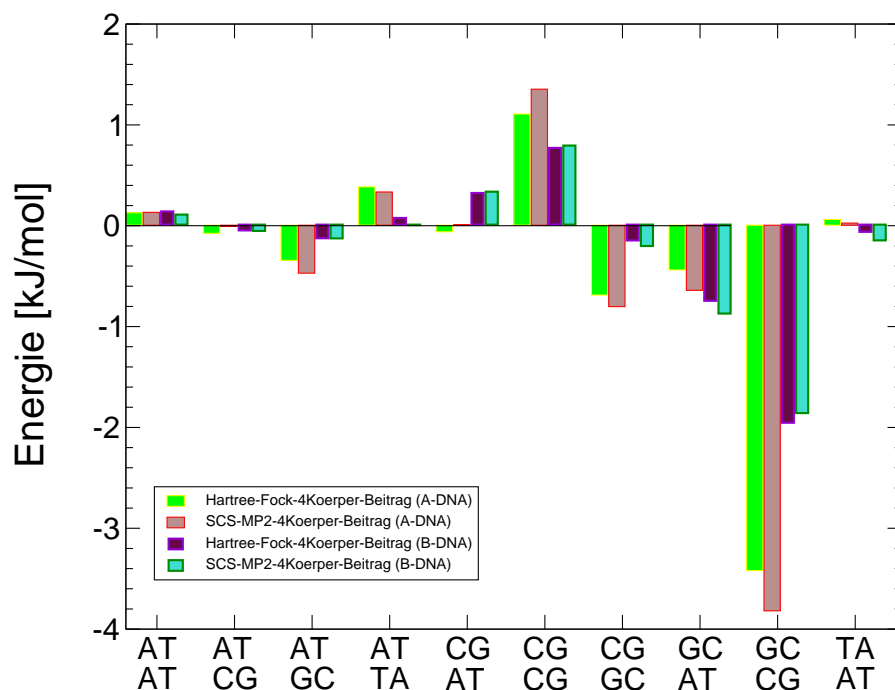


Abbildung 3.20: Vergleich der Vierkörperbeiträge erhalten mit SCS-MP2 und Hartree-Fock für A- und B-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Anhand der Abb.[3.20] lässt sich die Aussage treffen, dass die Korrelationsbeiträge zum Vierkörperbeitrag stellenweise sehr klein sind. Das bedeutet, dass die Hartree-Fock-Methode zur Abschätzung durchaus ausreichend wäre. Als Basissatzniveau sollte jedoch mindestens aVTZ gewählt werden.

Ähnliche Studien [102, 103, 104] zu den inter- und intra-Strang-Wechselwirkungen erwiesen sich als nicht vergleichbar mit den hier präsentierten Ergebnissen, da die verwendeten Basenpaar-Geometrien zu stark abwichen von den hier verwendeten und das Basissatzniveau 6-31G\* [105, 106, 107] als nicht ausreichend hoch angesehen wurde.

### Mehrkörper-Wechselwirkungen mit DFT-SAPT

Die bisher vorgestellten Ergebnisse wurden ausschließlich mit dem wellenfunktionsbasierten Ansätzen erhalten. Natürlich ist es auch möglich, die Zweikörper- und Dreikörper-Beiträge mit DFT-SAPT zu berechnen. Der Mehraufwand entfällt dann auf die Generierungen der Monomer-Wellenfunktionen. Trotzdem ist es möglich, den Rechenaufwand ein wenig zu senken, indem man das Tetramer in seine vier nicht Wasserstoffbrücken-gebundenen Dimere (Vgl. Abb. [3.16]) zerlegt. Jedes dieser vier Dimere wird dann dem gängigen Verfahren mit DFT-SAPT unterzogen, wobei ein Dimer als System AB erstmal nur noch aus zwei einzelnen Basen besteht. Statt 60 Atomen, wenn man die Wechselwirkungsenergie eines vollständigen Tetramers berechnen würde, liegen jetzt nur noch maximal dreißig Atome vor. Das Procedere muss aber für jedes Dimer einmal vollständig durchlaufen werden, also insgesamt viermal. Konkret sei dies mit Abb. [3.21] gezeigt:

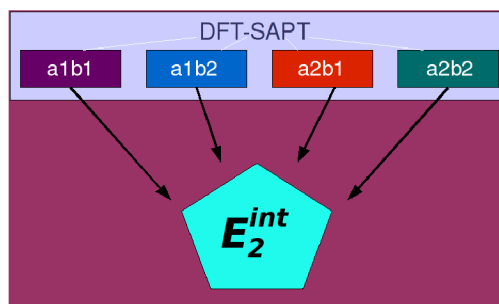


Abbildung 3.21: Die vier Dimere und ihre Addition zu einem Zweikörperbeitrag.

Ein Vorteil besteht darin, dass nun aufgrund der niedrigeren Atomanzahl das Basissatzniveau möglichst hoch gewählt werden kann. Neben aVDZ- und aVTZ-Niveau war es bei diesen Berechnungen erstmals möglich, das aVQZ-Niveau zu erreichen. Alle Tabellen mit den Einzelbeiträgen und allen Gesamtwechselwirkungsenergien befinden sich wegen ihres immensen Umfangs im Anhang. Mit dem in Abb. [3.21] gezeigten Ansatz errechnen sich die Zweikörperenergien, welche betragsweise im Mittel um 7.5 kJ/mol höher sind als die bereits diskutierten Gesamtstapelwechselwirkungsenergien, die im Tetramer-Basissatz berechnet wurden.

Die Verwendung des aVDZ-, aVTZ- und aVQZ-Niveaus bei der Wahl der Basissätze erlaubte an dieser Stelle die Extrapolation der Dispersionsanteile nicht nur von double- $\zeta$  zu triple- $\zeta$ , sondern auch von triple- $\zeta$  zu quadruple- $\zeta$ . Zur double- $\zeta \rightarrow$  triple- $\zeta$ - Extrapolation wurde Formel [2.57] (s. Seite 27) benutzt,

für die triple- $\zeta \rightarrow$  quadruple- $\zeta$ -Extrapolation Formel [2.58].  
Dies lieferte Tabelle [3.23] für A-DNA sowie Tabelle [3.24] für B-DNA.

| Tetramer | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}$<br>( <i>extrapol.</i> $DZ \rightarrow TZ$ ) | $E_{extrapol}^{SAPT}$ |
|----------|----------------------|----------------------|--|-----------------------|
| AT-AT    | -86.37               | -91.01               | -92.96   | -40.04                |
| AT-CG    | -87.75               | -92.50               | -94.50   | -50.99                |
| AT-GC    | -89.32               | -94.19               | -96.24   | -45.38                |
| AT-TA    | -95.16               | -100.45              | -102.67  | -46.96                |
| CG-AT    | -76.33               | -80.07               | -81.65   | -53.38                |
| CG-CG    | -80.56               | -84.70               | -86.45   | -43.63                |
| CG-GC    | -80.77               | -84.79               | -86.48   | -61.41                |
| GC-AT    | -75.93               | -79.78               | -81.04   | -51.02                |
| GC-CG    | -79.62               | -83.78               | -85.54   | -66.56                |
| TA-AT    | -72.00               | -75.49               | -76.95   | -52.90                |
| Tetramer | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(QZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}$<br>( <i>extrapol.</i> $TZ \rightarrow QZ$ ) | $E_{extrapol}^{SAPT}$ |
| AT-AT    | -91.01               | -92.34               | -93.32   | -40.48                |
| AT-CG    | -92.50               | -93.91               | -94.93   | -51.51                |
| AT-GC    | -94.19               | -95.63               | -96.67   | -45.91                |
| AT-TA    | -100.45              | -101.99              | -103.11  | -47.53                |
| CG-AT    | -80.07               | -81.23               | -82.07   | -53.89                |
| CG-CG    | -84.70               | -85.98               | -86.91   | -44.16                |
| CG-GC    | -84.79               | -86.04               | -86.96   | -62.01                |
| GC-AT    | -79.78               | -80.93               | -81.78   | -51.93                |
| GC-CG    | -83.78               | -85.04               | -85.95   | -67.05                |
| TA-AT    | -75.49               | -76.55               | -77.32   | -53.35                |

Tabelle 3.23: CBS-Extrapolation der Dispersionsbeiträge aus der Summe der Zweikörperbeiträge für A-DNA in kJ/mol.

Die CBS-Extrapolation erweist sich als gutes Mittel zur Abschätzung der „wahren“ Wechselwirkungsenergien. Die double- $\zeta \rightarrow$  triple- $\zeta$ - Extrapolation unterscheidet sich nur sehr geringfügig von der triple- $\zeta \rightarrow$  quadruple- $\zeta$ - Extrapolation. Letztere ergibt lediglich um 0.5 kJ/mol tiefer liegende Gesamt-Wechselwirkungsenergien (ca. 1%). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bereits eine double- $\zeta \rightarrow$  triple- $\zeta$ - Extrapolation in DFT-SAPT recht zuverlässige Werte liefert. Ein Verzicht auf höhere Niveaus als triple- $\zeta$  ist damit nicht nur zulässig, sondern senkt den Rechenaufwand erheblich.

| Tetramer | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}$<br>(extrapol. $DZ \rightarrow TZ$ ) | $E_{extrapol}^{SAPT}$ |
|----------|----------------------|----------------------|--|-----------------------|
| AT-AT    | -83.80               | -87.94               | -89.69   | -52.17                |
| AT-CG    | -87.24               | -91.72               | -93.61   | -51.09                |
| AT-GC    | -89.08               | -93.82               | -95.82   | -50.26                |
| AT-TA    | -88.96               | -93.59               | -95.54   | -36.08                |
| CG-AT    | -85.20               | -89.86               | -91.82   | -56.29                |
| CG-CG    | -89.17               | -93.90               | -95.89   | -55.20                |
| CG-GC    | -94.05               | -99.37               | -101.61  | -62.23                |
| GC-AT    | -82.64               | -86.80               | -88.55   | -52.51                |
| GC-CG    | -86.34               | -90.76               | -92.62   | -60.65                |
| TA-AT    | -77.57               | -81.53               | -83.20   | -50.08                |
| Tetramer | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(QZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}$<br>(extrapol. $TZ \rightarrow QZ$ ) | $E_{extrapol}^{SAPT}$ |
| AT-AT    | -87.94               | -89.17               | -90.07   | -52.61                |
| AT-CG    | -91.72               | -93.08               | -94.08   | -51.63                |
| AT-GC    | -93.82               | -95.24               | -96.29   | -50.82                |
| AT-TA    | -93.59               | -94.97               | -95.98   | -36.59                |
| CG-AT    | -89.86               | -91.26               | -92.29   | -56.86                |
| CG-CG    | -93.90               | -95.34               | -96.38   | -55.74                |
| CG-GC    | -99.37               | -101.01              | -102.20  | -62.28                |
| GC-AT    | -86.80               | -88.03               | -88.93   | -53.07                |
| GC-CG    | -90.76               | -92.12               | -93.12   | -61.23                |
| TA-AT    | -81.53               | -82.71               | -83.56   | -50.54                |

Tabelle 3.24: CBS-Extrapolation der Dispersionsbeiträge aus der Summe der Zweikörperbeiträge für B-DNA in kJ/mol.

Es sei noch auf eine Studie von *Alhambra et. al.* [108] hingewiesen, in der Inter- und Intra-Strang-Wechselwirkungen mittels MP2/6-31G(d) berechnet wurden. Auf einen unmittelbaren Vergleich mit den hier vorgestellten Ergebnissen wird jedoch verzichtet, da die verwendeten Geometrien sich zu gravierend unterscheiden.

Zum Abschluss seien in Abbildung [3.22] die Differenz zwischen der gesamten Stapelwechselwirkungsenergie und der hier berechneten Summe der Zweikörperbeiträge gezeigt, aus denen sich zwanglos die Summe der Drei- und Vierkörperbeiträge ergibt.

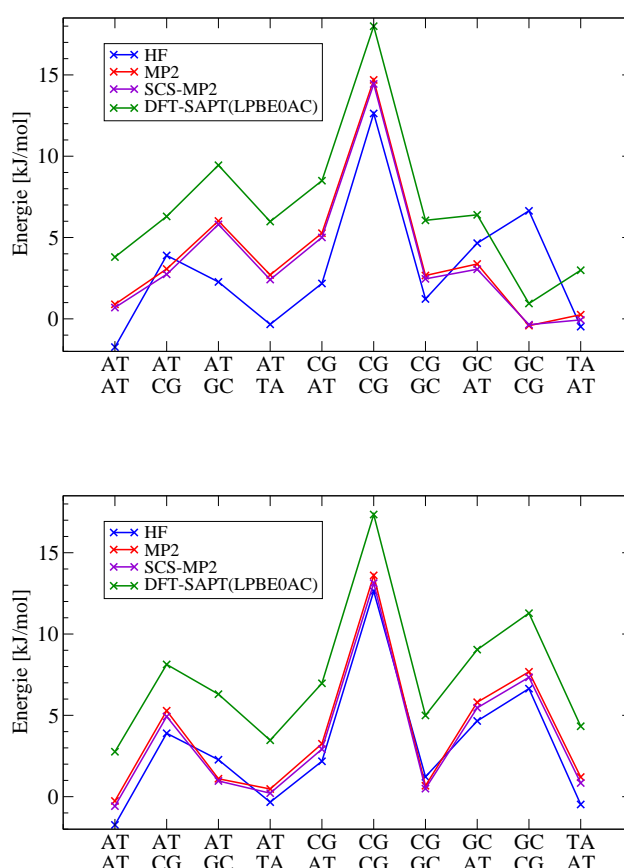


Abbildung 3.22: Vergleich der gesamten Mehrkörperbeiträge, die mit verschiedenen Methoden erhalten wurden, für A- (oben) und B- (unten)-DNA in kJ/mol (aVTZ).

Es ist deutlich erkennbar, dass die Verläufe von DFT-SAPT und den verschiedenen wellenfunktionsbasierten Methoden fast vollständig parallel sind, wenn auch DFT-SAPT im Mittel einen um ca. 3 kJ/mol größeren Gesamtbeitrag der Mehrkörperwechselwirkung liefert. DFT-SAPT sollte die Mehrkörperbeiträge besser beschreiben, weil Elektronendichte und Suszeptibilität auf einem konsistenteren Niveau berechnet werden. Diese Aussage müsste eigentlich mit CCSD(T)-Rechnungen bestätigt werden, doch dies steht noch aus, da

hochkorrelierte CCSD(T)-Rechnungen aus technischen Gründen an Systemen dieser Größe nicht durchgeführt werden konnten. MP2 und SCS-MP2 sind natürlich keine hoch korrelierten Methoden, aber zu einer ersten Abschätzung sollten sie genügen.

Die der Abb. [3.22] zu Grunde liegende Art der Berechnung der Summe der Mehrkörperbeiträge ist insofern nicht ganz konsistent, dass die Gesamtwechselwirkungsenergien zwar im Tetramer-Basissatz berechnet wurde, die Summe der Zweikörperbeiträge hingegen in den korrespondierenden Dimerteilbasissätzen. Dadurch könnte sich ein Basissatzsuperpositionsfehler ergeben. Dass dieser jedoch verschwindend klein ist, demonstriert Tab. [3.25], in welcher der Dreikörperbeitrag für zwei Tetramere exemplarisch sowohl mit dem vollen Tetramer-Basissatz als auch mit dem Trimerteilbasissätzen auf SCS-MP2/aVTZ-Niveau berechnet wurde: Die Werte unterscheiden sich um lediglich 0.01 kJ/mol.

| Tetramer | $E_3^{DFT-SAPT}$ | $E_3^{SCS-MP2}$    | $\Delta E$ |
|----------|------------------|--------------------|------------|
| AT-TA    | 3.54 (TrimerBS)  | 0.50 (TetramerBS)  | 3.04       |
|          | 3.54 (TrimerBS)  | 0.49 (TrimerBS)    | 3.05       |
| CG-CG    | 17.12 (TrimerBS) | 12.73 (TetramerBS) | 4.39       |
|          | 17.12 (TrimerBS) | 12.72 (TrimerBS)   | 4.40       |

Tabelle 3.25: Exemplarische Berechnung der Dreikörper-Beiträge mit DFT-SAPT(LPBE0AC) im vollen Tetramer-Basissatz und im Trimer-Basissatz in kJ/mol (aVTZ). Vergleich mit den auf SCS-MP2(aVTZ)-Niveau berechneten Dreikörperbeiträgen und zugehörige Differenz in kJ/mol.

Für dieselben Beispiele wurde mit DFT-SAPT(LPBE0AC) der Dreikörperbeitrag (berechnet im Trimer-Basissatz) explizit berechnet. Tabelle [3.26] vergleicht diese und die daraus folgenden Vierkörperbeiträge mit entsprechenden SCS-MP2-Resultaten. Dieser Vergleich zeigt, dass die in Abb. [3.22] ersichtlichen Abweichungen in der Summe der Mehrkörperbeiträge ganz überwiegend auf entsprechende Abweichungen in den Dreikörperbeitrag zurückgehen.

| Tetramer | $E_3^{DFT-SAPT}$ | $E_4^{DFT-SAPT}$ | $E_3^{SCS-MP2}$ | $E_4^{SCS-MP2}$ |
|----------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| AT-TA    | 3.54             | -0.07            | 0.50            | 0.01            |
| CG-CG    | 17.12            | 0.23             | 12.73           | 0.80            |

Tabelle 3.26: Vergleich der Drei- und Vier-Körperbeiträge erhalten mit SCS-MP2 (voller Tetramer Basissatz) und DFT-SAPT (LPBE0AC, im Trimer-Basissatz) in kJ/mol (aVTZ).



### 3.5 Analyse der Wechselwirkungsenergien und ihrer Beiträge bei Veränderung des Abstandes zwischen den Basenpaaren

Die bislang behandelten Tetramere hatten einen durchschnittlichen Abstand von 3.32 Å. Nun sollen die Wechselwirkungen zwischen übernächsten Basenpaaren bei einem Abstand von 6.64 Å im Fokus stehen.

Es wurden also zehn neue Tetramere pro DNA-Typ erzeugt. Hierbei sind alle Parameter, die sich auf ein Basenpaar innerhalb einer Ebene beziehen, wie Basenabstand und Gegenrotation praktisch unverändert. Was sich hingegen verändert ist der absolute Abstand zwischen den Basenpaaren. Schematisch ist die neue Konformation in Abb. [3.23] gezeigt.

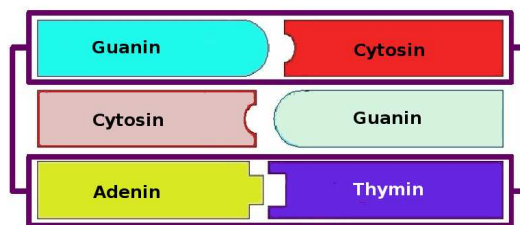


Abbildung 3.23: Schematische Darstellung: Das mittlere Basenpaar fehlt.

Anhand der Aufsichten in Abb. [3.24] ist erkennbar, dass durch die Rotation, die aufrecht erhalten wird, die Basenpaare ganz anders zu einander liegen als zuvor.

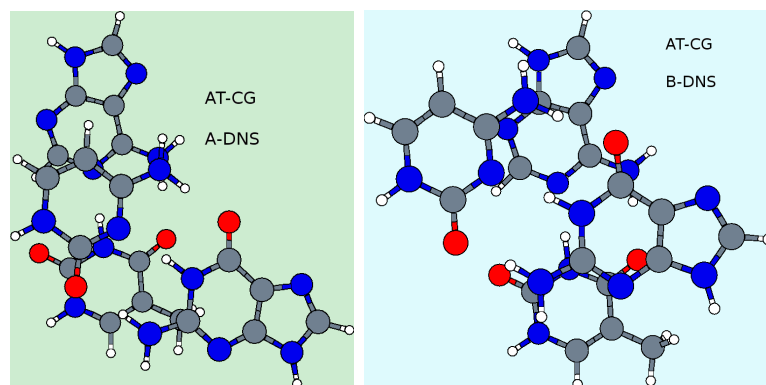


Abbildung 3.24: Das Tetramer AT-CG exemplarisch für beide DNA-Typen (li: A-DNA, re: B-DNA).

Die Erwartung, dass sich die Gesamtenergien drastisch verkleinern, wird bestätigt, wie Tabelle [3.27] zeigt.

| A-DNA    |                 |                     |                  |
|----------|-----------------|---------------------|------------------|
| Tetramer | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
| AT-AT    | -3.06           | -2.45               | -2.35            |
| AT-CG    | -4.21           | -3.63               | -3.58            |
| AT-GC    | -1.26           | -0.67               | -0.63            |
| AT-TA    | -3.69           | -3.07               | -3.16            |
| CG-AT    | -1.82           | -1.30               | -1.23            |
| CG-CG    | +1.04           | +1.63               | +1.81            |
| CG-GC    | -2.61           | -2.13               | -2.19            |
| GC-AT    | -2.61           | -2.02               | -1.82            |
| GC-CG    | -6.27           | -5.72               | -5.49            |
| TA-AT    | -2.64           | -2.08               | -1.95            |
| B-DNA    |                 |                     |                  |
| Tetramer | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
| AT-AT    | -2.34           | -1.67               | -1.68            |
| AT-CG    | -0.001          | -0.56               | -0.46            |
| AT-GC    | -0.001          | -1.49               | -1.62            |
| AT-TA    | -2.02           | -1.39               | -1.43            |
| CG-AT    | -2.86           | -2.16               | -2.45            |
| CG-CG    | -2.19           | -1.53               | -1.58            |
| CG-GC    | -2.97           | -2.24               | -2.71            |
| GC-AT    | -1.62           | -0.96               | -0.82            |
| GC-CG    | +1.55           | +2.20               | +2.52            |
| TA-AT    | -2.82           | -2.12               | -2.21            |

Tabelle 3.27: Gesamtenergien erhalten mit verschiedenen Methoden, wenn ein Basenpaar in der Mitte fehlt und die Wechselwirkung zwischen dem 1. und 3. Basenpaar ermittelt wird, in kJ/mol (aVTZ).

Die Gesamtenergien sind jetzt um mehr als einen Faktor 10 kleiner. Dies ist in erster Linie auf den vergrößerten Abstand zurückzuführen.

Interessant sind aber die beiden repulsiven Wechselwirkungsenergien für die Tetramere CG-CG (A) und GC-CG (B). Jetzt wird der Vorteil von DFT-SAPT gegenüber den wellenfunktionsbasierten Methoden besonders deutlich, denn zur Erklärung des Phänomens können direkt die Einzelbeiträge betrach-

tet werden:

Die Auflistung der Einzelbeiträge aus DFT-SAPT zeigt deren deutliche Abnahme in Tabelle [3.28]. Die beiden besonders interessierenden Beiträge, nämlich die Dispersion und der Austausch, wurden farbig unterlegt, um sie deutlich herauszustellen.

| A-DNA    |                |                  |                 |                      |                  |                       |               |
|----------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|---------------|
| Tetramer | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
| AT-AT    | -0.001         | 0.002            | -0.129          | 0.00                 | -2.230           | 0.00                  | 0.003         |
| AT-CG    | -0.985         | 0.002            | -0.354          | 0.00                 | -2.244           | 0.00                  | 0.000         |
| AT-GC    | 1.883          | 0.002            | -0.265          | 0.00                 | -2.260           | 0.00                  | 0.012         |
| AT-TA    | -0.574         | 0.003            | -0.168          | 0.00                 | -2.419           | 0.00                  | 0.001         |
| CG-AT    | 1.006          | 0.001            | -0.207          | 0.00                 | -2.042           | 0.00                  | 0.007         |
| CG-CG    | 4.278          | 0.001            | -0.420          | 0.00                 | -2.063           | 0.00                  | 0.013         |
| CG-GC    | 0.186          | 0.001            | -0.313          | 0.00                 | -2.070           | 0.00                  | 0.010         |
| GC-AT    | 0.510          | 0.001            | -0.296          | 0.00                 | -2.038           | 0.00                  | 0.003         |
| GC-CG    | -2.914         | 0.001            | -0.512          | 0.00                 | -2.059           | 0.00                  | -0.006        |
| TA-AT    | 0.141          | 0.001            | -0.085          | 0.00                 | -2.015           | 0.00                  | 0.004         |
| B-DNA    |                |                  |                 |                      |                  |                       |               |
| Tetramer | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
| AT-AT    | 0.916          | 0.002            | -0.153          | 0.00                 | -2.455           | 0.00                  | 0.006         |
| AT-CG    | 2.315          | 0.002            | -0.337          | 0.00                 | -2.449           | 0.00                  | 0.007         |
| AT-GC    | 1.232          | 0.003            | -0.290          | 0.00                 | -2.571           | 0.00                  | 0.008         |
| AT-TA    | 1.170          | 0.002            | -0.176          | 0.00                 | -2.434           | 0.00                  | 0.006         |
| CG-AT    | 0.443          | 0.003            | -0.279          | 0.00                 | -2.626           | 0.00                  | 0.005         |
| CG-CG    | 1.461          | 0.002            | -0.463          | 0.00                 | -2.585           | 0.00                  | 0.007         |
| CG-GC    | 0.450          | 0.004            | -0.414          | 0.00                 | -2.754           | 0.00                  | 0.004         |
| GC-AT    | 1.966          | 0.001            | -0.336          | 0.00                 | -2.460           | 0.00                  | 0.006         |
| GC-CG    | 5.457          | 0.001            | -0.485          | 0.00                 | -2.464           | 0.00                  | 0.013         |
| TA-AT    | 0.449          | 0.002            | -0.132          | 0.00                 | -2.533           | 0.00                  | 0.005         |

Tabelle 3.28: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) für beide DNA-Typen bei Fehlen des mittleren Basenpaares in kJ/mol (aVTZ).

Vor allem der Austausch-, aber auch der Dispersionsbeitrag sinken betragsweise rapide ab wie Tab. [3.27] zeigt. Der stark vergrößerte Abstand  $R$  liefert die unmittelbare Erklärung für den Rückgang aller Beiträge. Dass der Dispersionsanteil klein, aber dennoch verschieden von null ist, kann damit erklärt werden, dass es sich hierbei um einen langreichweitigen Effekt handelt. Dieser

ist auch bei großen  $R$  noch spürbar, da er proportional zu  $R^{-6}$  ist. Die beiden Fälle mit den repulsiven Wechselwirkungsenergien haben vergleichsweise hohe Elektrostatik-Beiträge. Der Elektrostatik-Beitrag verhält sich proportional zu  $R^{-3}$ , also geht er nicht so schnell gegen Null wie die Dispersionsbeitrag. Auch die  $\delta_{HF}$ -Korrektur zur Abschätzung der Induktionseffekte höherer Ordnungen ist wie erwartet stark gesunken.

Abbildung [3.25] soll den Einfluss des Abstandes auf die Dispersionsenergie und den Austauschbeitrag demonstrieren, welche beide bei sehr großen Abständen sehr schnell gegen null laufen. Der repulsive Anteil geht aufgrund des exponentiellen Verlaufs wesentlich schneller gegen null als der attraktive Anteil.

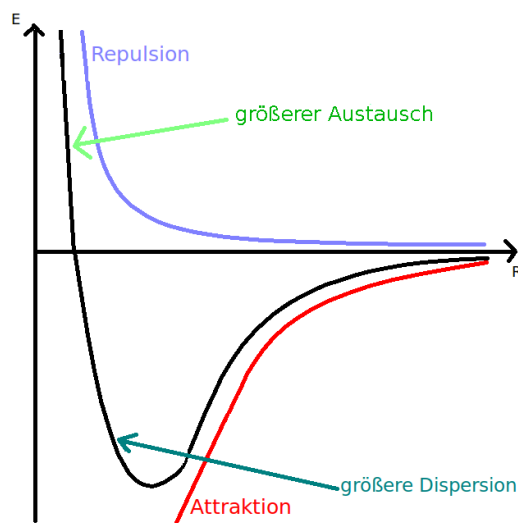


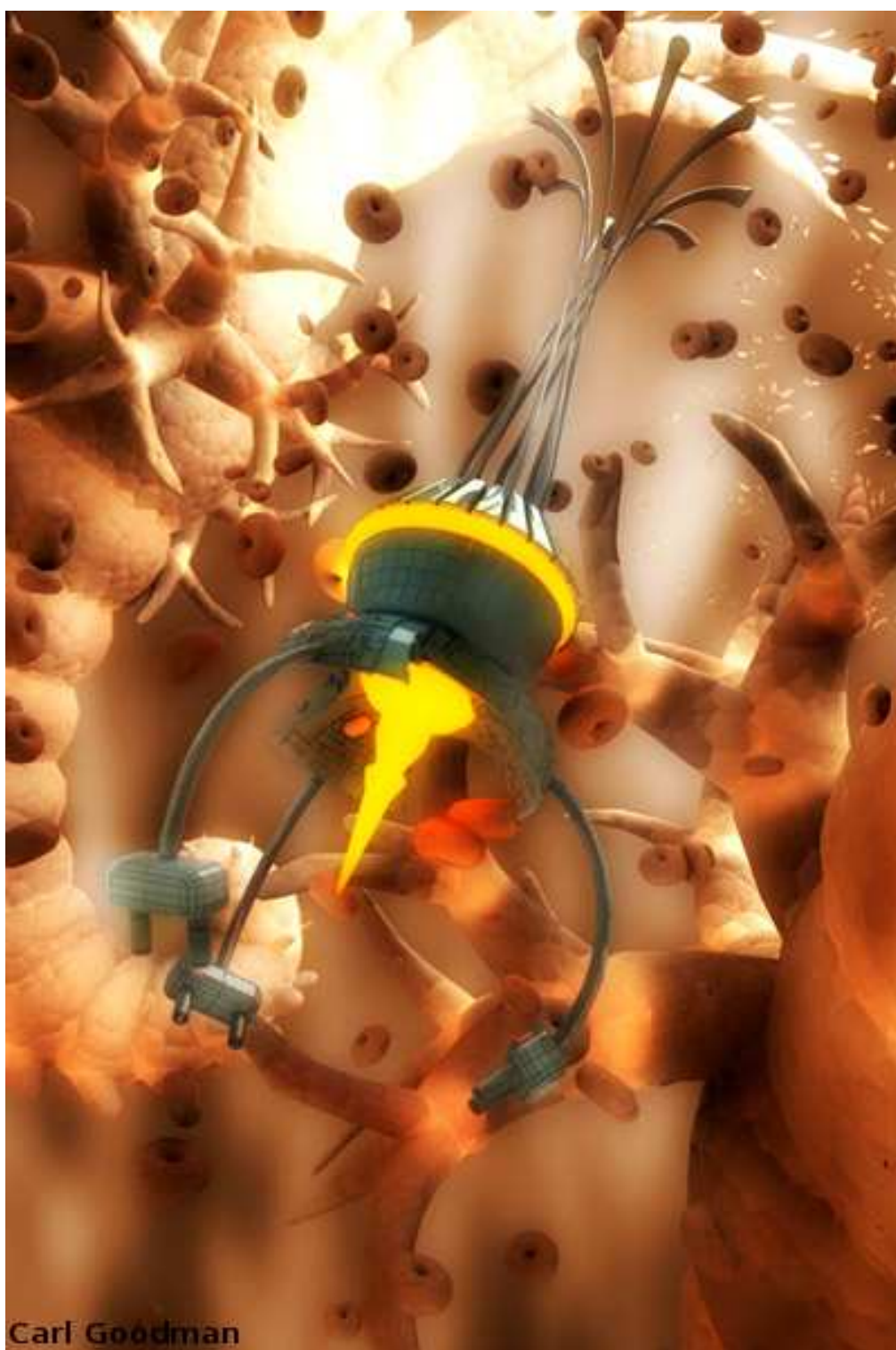
Abbildung 3.25: Abstandsabhängigkeit für Dispersions- und Austausch-Anteil.

Eine Analyse der Überlappung der Orbitale wurde abermals durchgeführt. Erwartungsgemäß sollte diese recht klein sein, da die sich überdeckenden Flächen der beteiligten  $\pi$ -Orbitale weit voneinander entfernt sind. Tabelle [3.29] zeigt die Überlappung für die zehn Tetramere der beiden DNA-Typen.

| Tetramer  | Überlappung          | Tetramer  | Überlappung          |
|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
| AT-AT (A) | $2.69 \cdot 10^{-6}$ | CG-CG (A) | $1.80 \cdot 10^{-6}$ |
| AT-AT (B) | $2.58 \cdot 10^{-6}$ | CG-CG (B) | $2.92 \cdot 10^{-6}$ |
| AT-CG (A) | $2.68 \cdot 10^{-6}$ | CG-GC (A) | $1.78 \cdot 10^{-6}$ |
| AT-CG (B) | $2.36 \cdot 10^{-6}$ | CG-GC (B) | $5.21 \cdot 10^{-6}$ |
| AT-GC (A) | $2.52 \cdot 10^{-6}$ | GC-AT (A) | $1.67 \cdot 10^{-6}$ |
| AT-GC (B) | $3.67 \cdot 10^{-6}$ | GC-AT (B) | $2.04 \cdot 10^{-6}$ |
| AT-TA (A) | $3.75 \cdot 10^{-6}$ | GC-CG (A) | $1.68 \cdot 10^{-6}$ |
| AT-TA (B) | $3.14 \cdot 10^{-6}$ | GC-CG (B) | $1.82 \cdot 10^{-6}$ |
| CG-AT (A) | $1.74 \cdot 10^{-6}$ | TA-AT (A) | $1.67 \cdot 10^{-6}$ |
| CG-AT (B) | $3.81 \cdot 10^{-6}$ | TA-AT (B) | $2.86 \cdot 10^{-6}$ |

Tabelle 3.29: Berechnete Überlappung der Orbitale für beide DNA-Typen, wenn das mittlere Basenpaar fehlt.

Die angegebenen Werte für die Überlappung der Orbitale sind praktisch null. Die Überlappung der  $\pi$ -Systeme verhält sich proportional zu  $e^{-\alpha R}$ . Damit steht die für die zwanzig Tetramere berechnete Überlappung in sehr gutem Einklang mit den kleineren Gesamtwechselwirkungsenergien und den dramatischen Veränderungen in den DFT-SAPT-Energiebeiträgen.



Carl Goodman

Vorherige Seite: Computer-Illustration eines der größten Träume der Wissenschaft. Selbstständig arbeitende Nanotechnologie, die in der Lage ist, durch Antikörper markierte Zellen aufzuspüren und mittels Laser zu zerstören.  
(Bild mit freundlicher Genehmigung von Carl Goodman)

## 4 Ergebnisse Teil II - Interkalation zwischen benachbarten Basenpaaren

### 4.1 Funktion und Wirkung von Interkalatoren

Nachdem im vorhergehenden Kapitel die Stapelwechselwirkungen zwischen zwei DNA-Basenpaaren betrachtet wurden, ist nun modellhaft bekannt, in welcher Größenordnung sich die Gesamtenergien bewegen und es kann deutlich zwischen A- und B-DNA unterschieden werden. DNA *in vivo* ist ein Molekül, das dynamischen Veränderungen unterliegt und ständig Wechselwirkungen eingeht, sei es mit syntheseaktiven Proteinen oder Repressoren.

Welchen Einfluss hat eine Störung dieses Systems? Wie groß ist dieser Einfluss und kann man ihn ermitteln? Und was soll diese Störungen verursachen?

Zur Beantwortung der letzten Frage wurde sich einer Reihe von Verbindungen gewidmet, die unter der Gruppenbezeichnung „Interkalatoren“ geführt werden (näheres z.B. in [1]). Hierbei handelt es sich um meist polyzyklische Moleküle, die mindestens einen aromatischen Ring besitzen. Allgemein wird mit dem Begriff *Interkalation* die Einlagerung eines planaren oder nahezu planaren Moleküls in die DNA bezeichnet. Im Regelfall wird damit die Replikation oder die Transkription der einzelnen Zelle oder des Gesamtorganismus gestört. Dabei ist die Interkalierung ein von der Spezies vollkommen unabhängiger Prozess. Abbildung [4.1] zeigt einige Verbindungen beispielhaft. Die Verbindungen 1-3 fallen alle in die Kategorie der Acridine. Sie dienen dem Nachweis von DNA und RNA. Proflavin ist insofern interessant, als dass seine Wirkweise darin besteht, zu interkalieren und dadurch eine Basenpaar-Deletion (Löschung) oder eine Insertion, aber keine Substitution, hervorzurufen. Von den Verbindungen 4-6 ist besonders Ethidium bekannt, da es im Laboralltag häufige Verwendung zur Anfärbung von DNA in Gelelektrophoresen findet. Die letzten drei Verbindungen sind nicht zuletzt wegen ihrer Größe - besonders 9 - interessant. Überdies besitzen sie alle eine Art von Seitenkette. Verbindung 7 verfügt über ein Platin-Atom im Zentrum und erinnert damit stark an das bekannte *Cis-Platin*, das in der Bekämpfung von Krebs als Zytostatikum verwendet wird.

Tumorzellen zeichnen sich nicht nur durch ihr ungehemmtes Wachstum und eine eigene Blutversorgung aus, sondern auch durch ein fehlendes/ineffizientes



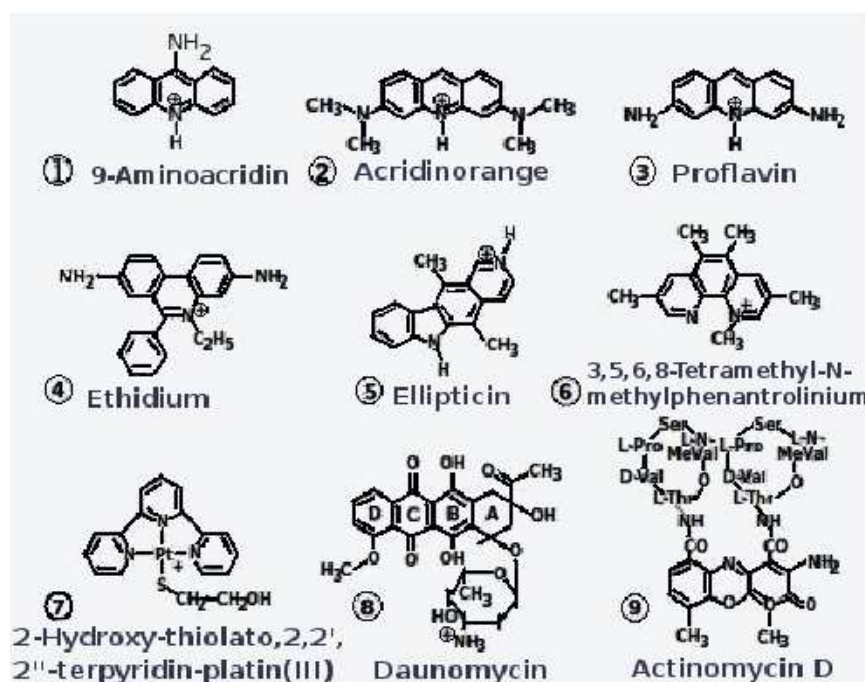


Abbildung 4.1: Ausgewählte Interkalatoren.

Reparatur-System und eine stark positiv regulierte Glycolyse und oxidative Phosphorylierung (in Mitochondrien) zur Produktion von ATP (Adenosin-Triphosphat) [109]. Tatsächlich benötigen diese Zellen wesentlich mehr Energie als durchschnittliche, nicht-tumoröse Zellen.

Einige der abgebildeten Verbindungen werden aktiv gegen Tumorzellen bei sog. „Chemotherapien“ verwendet.

Wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, unterliegen die analysierten Verbindungen gewissen Grenzen, wobei vornehmlich die Systemgröße und damit die Atomanzahl zu nennen wäre.

Die für diese Arbeit ausgewählten drei Interkalatoren zeigen eine Wirkung auf Krebszellen. Sie sollen im Einzelnen kurz vorgestellt werden.

#### 4.1.1 Proflavin

Das Kleinste der ausgewählten Moleküle ist bereits seit sehr langer Zeit bekannt. Dass es auch gegen Krebszellen oder allgemein gegen Zellen, die ein gestörtes Wachstum aufweisen, aktiv ist, wurde etwa 1958 herausgefunden. Auch bei Adenoviren greift es in die Synthese aktiv ein [110].

Proflavin inhibiert die DNA-abhängige RNA-Synthese auf ähnlichem Weg wie Actinomycin D (s. Abb. [4.1], Nr. 9). Studien [111, 112] haben gezeigt, dass die

Bindungskapazität zur DNA mit einer Inhibierung der zellulären RNA-Menge einhergeht. Dadurch wird im gleichen Moment auch die Protein-Synthese inhibiert. Für das *Newcastle Disease Virus* (NDV) aus der Familie der *Paramyxoviridae* hat das schwerwiegende Folgen: Die frühen Gene können nicht abgelesen und die entsprechenden Genprodukte nicht generiert werden. Das Virus wird in seiner Entstehung empfindlich gehemmt. Entscheidend ist jedoch der Zeitpunkt der Proflavin-Gabe: Bereits fünf Stunden nach der Infektion der Zellen mit NDV ist Proflavin nicht mehr wirksam [112].

Vorteil gegenüber Actinomycin D ist die Tatsache, dass Proflavin auch einzelsträngige RNA binden kann. Ein direkter Vergleich der beiden Wirkstoffe zeigt zudem, dass Proflavin auch Einfluss auf die Nukleoli („Kernkörperchen“, befindet sich im Zellkern) hat: Es entstehen dort fibrillenartige Knötchen und das Chromatin wird zu einem verklumpten Aggregat, während Actinomycin D die Ausbildung der Knötchen verhindert [113].

Behandelt man Krebszellen, wie z.B. die HeLa-Zell-Linie (nach: *Henrietta Lacks*, die ihren Körper der Wissenschaft spendete, nachdem sie den Folgen ihres Zervix-Karzinoms erlegen war.) aus Goldhamstermelanomen, mit einer Dosis von 12,5  $\mu\text{g}$  Proflavin, die in das Inkubationsmedium gegeben werden, so wird die RNA-Synthese augenblicklich gehemmt. In gesunden Zellen tritt *in-vitro* diese Inhibierung bei gleicher Dosierung nicht auf [114].

Nicht nur auf das NDV (*Newcastle Disease Virus*) kann Proflavin Einfluss nehmen, sondern auch auf andere Viren [115]. Neuere Studien von *DeJong et. al.* haben gezeigt, dass Proflavin in Dimer-Form die Bindungsstelle des HIV-Regulationsprotein *Rev* mit sehr hoher Affinität binden kann [116]. Dieses Protein ist für den Übergang von der Latenzphase in den lytischen Zyklus zuständig. Dass durch die kooperative Bindung des Proflavins eine Inhibierung auftritt, wurde durch Fluoreszenzmikroskopie nachgewiesen [116].

### 4.1.2 Ditercalinium

Der zweite ausgewählte Interkalator *Ditercalinium*(NSC335153) fällt um einiges größer aus als das kleine Proflavin. Im Gegensatz zum Proflavin handelt es sich beim Ditercalinium um einen Bisinterkalator, das heißt, zwei polyzyklische Systeme werden verbunden durch einen sogenannten „Linker“ oder „Spacer“. Der gesamte Komplex interkaliert. Schon aufgrund der Größe ist die Interkalation des Ditercaliniums von ganz anderer Natur als die des Proflavins. Der Linker ist zudem relativ starr, was nicht zu vernachlässigende Effekte auf die Interkalation und die Helix hat: Die Helix wird um 15° geknickt (s. Abb. [4.2]). Der Spacer läuft diagonal über die große Furche, was bedeutet, dass Diterca-

linium einer der wenigen Interkalatoren ist, der über die große Furche in das DNA-Molekül eindringt [117] und es dabei auch partiell entwindet. Dadurch werden die beiden Furchen aufgeweitet. Die Bindung erfolgt überdies auf nicht-kovalentem Wege.

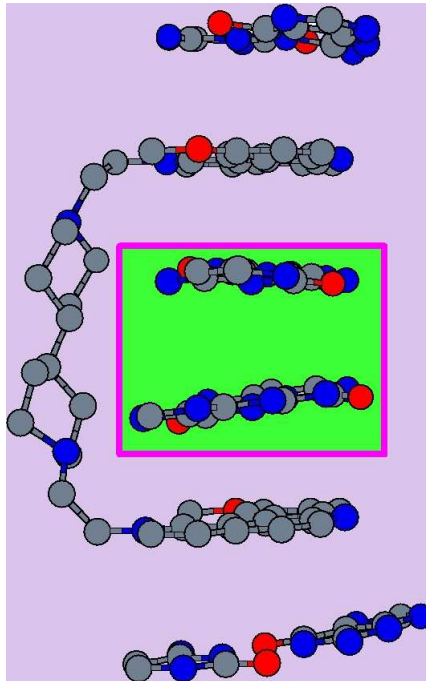


Abbildung 4.2: Der vollständige Bisinterkalator Ditercalinium und der DNA-Doppelstrang in der Seitenansicht. Die beiden grün unterlegten Basenpaare zeigen den  $15^\circ$  Knick der Helix bedingt durch den starren Linker (Das Rückgrat wurde zur besseren Übersicht weggelassen.).

Besonders hervorzuheben ist auch die Wirkung des Ditercaliniums: Normalerweise inhibieren Interkalatoren die DNA- und RNA-Synthese der Zelle. Das ist hier nicht der Fall. Ditercalinium induziert sowohl in Eukaryoten wie auch in Prokaryoten die Zell-Reparatur. Bindet das Ditercalinium nicht-kovalent an die DNA, so wird es vom zelleigenen Reparatursystem als Läsion (Verletzung) erkannt und entfernt. Durch die reversible Natur des Prozesses kann das gesamte Ditercalinium von dem Enzym-Komplex, welcher das Ditercalinium wieder entfernt, abdissoziieren und das nächste Stück an der DNA besetzen. Es wird also immer wieder entfernt, dissoziiert und reassoziert. Analog wird in eukaryotischen Mitochondrien vorgegangen. Die unmittelbare Folge davon ist, dass die permanente Reparatur von DNA-Ditercalinium-Komplexen zwecklos

ist, da sie sich unendlich fortsetzt. Außerdem verbraucht der Prozess Unmengen an Energie in Form von ATP. Der Zelltod tritt weder auf apoptotischem Weg, noch auf nekrotischem ein; die Zelle stirbt an Erschöpfung.

In einer molekulardynamischen Studie von *de Pascual-Teresa et. al.* wurde der starre Linker, welcher die beiden Polyzyklen verbindet, ausgetauscht gegen eine flexible Variante. Flexi-Di [118] hat keinerlei pharmazeutische Aktivität in eukaryotischen Zellen, obgleich es ein echter Bisinterkalator ist. Auch Analoga mit Spacern an anderen Stellen oder anderen Netto-Ladungen verlieren ihre Anti-Tumor-Wirkung. Bei einer Nachoptimierung der Linker war ein Un-

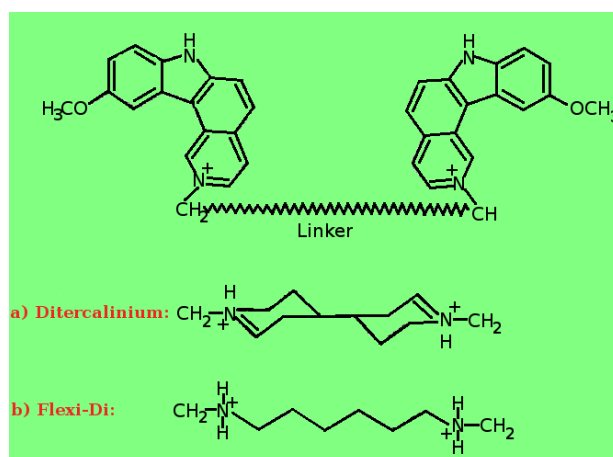


Abbildung 4.3: Vergleich der Linker von Ditercalinium und Flexi-Di (verändert nach [118]).

terschied zur Röntgenstruktur nicht gegeben; diese Struktur scheint demnach korrekt zu sein. Die Fluktuationen während der Simulation waren bei der starren Verbindung wesentlich geringer ( $< 1 \text{ \AA}$ ) als bei einer flexiblen Verbindung. Die DNA selber verhielt sich energetisch wesentlich stabiler, das heißt, die verursachte Störung war nicht zu groß [118].

Ditercalinium hat aber noch wesentlich stärkere Effekte: Es kann kondensierte Chromatin-Strukturen *in vivo* verändern und Zellen in der G2 und der M-Phase des Zellzyklus arretieren [119]. Ein Monomer hat lediglich unmittelbare Effekte, d.h. der Bisinterkalator ist zwingend nötig für Langzeiteffekte. Außerdem muss die Dosis ausreichend hoch sein, um die DNA zu schädigen. Nur dann kann eine Wachstumshemmung der betroffenen Zellen von bis zu 78% erreicht werden. Außerdem treten Fehler in der Superspiralisierung des DNA-Moleküls auf, noch bevor Resistenzen gegen den Wirkstoff entstehen [120]. Im Tiermodell wurde festgestellt, dass Ditercalinium 10-40-fach toxischer ist

als seine analogen Monointerkalatoren. Die Cytotoxizität tritt dabei verzögert auf und es werden sieben bis acht weitere Replikationszyklen von den Zellen durchlaufen bevor die Arretierung des Zellzyklus eintritt. Um herauszufinden, wo genau die Wirkung des Ditercaliniums eintritt, wurden zwei mutierte Zell-Linien von *Segal-Bendirdjian et. al.* ausgewählt: Die eine bezog ihre Energie ausschließlich über die Glycolyse (GSK3), die andere nur über die Oxidative Phosphorylierung (DS7). Dennoch konnte der Einfluss des Ditercaliniums elektronenmikroskopisch festgestellt werden: Die Mitochondrien waren angeschwollen und die Membran verlor ihre strukturelle Integrität und kollabierte [121]. Geht zu viel mitochondriale DNA verloren, gehen auch die entsprechenden Genprodukte verloren. Ein Verlust des Enzyms *Cytochrom c-Oxidase* der Atmungskette resultiert in irreversiblen Schäden nach spätestens 24 Stunden nach Gabe des Wirkstoffes. In derselben Studie wurde der Verdacht geäußert, dass Ditercalinium die Assoziation mit mitochondrialer *mt-DNA* gegenüber im Kern liegender DNA vorzieht, weil erstere nicht mit Proteinen assoziiert ist. Auch mit dem AFM konnte die Interkalation nachgewiesen werden, da sich in der Tertiärstruktur der DNA Veränderungen zeigen. Die Affinität des Ditercaliniums ist nicht spezifisch für eine spezielle Gensequenz; es werden grundsätzlich GC-reiche Abschnitte vorgezogen, was auch mittels „Footprinting“-Experimenten nachgewiesen werden konnte [122].

Ditercalinium beeinflusst aber nicht nur das Reparatur-System der Zelle, es kann darüber hinaus auch noch Einfluss auf das Enzym *Topoisomerase II* nehmen, das für die Super-Spiralisierung der DNA-Helix zuständig ist. Der Strang kann schlechter spiralisiert werden, wenn die Helix an entsprechenden Stellen durch den Interkalator entwunden und starrer wird [123].

Ein Vergleich zwischen Ditercalinium und dem prominenteren Interkalator Ethidium zeigte, dass ersteres sowohl in Maus- als auch in menschlichen Zellen zum Abbau mitochondrialer DNA führen kann, indem das Enzym *DNA-Polymerase  $\gamma$*  beeinflusst wird. Offensichtlich kann Ditercalinium mit der mitochondrialen Helicase „Twinkle“ assoziieren und stellt dadurch mit der mitochondrialen DNA Kontakt her. Die Herstellung und Prozessierung der DNA wird also gravierend gestört. Zudem tritt eine deutlich stärkere Akkumulation des Bisinterkalators in den Zellen auf. Und genau an dieser Stelle tritt auch das Dosis-limitierende Problem auf: Eine identische Akkumulation trat in einer klinischen Studie der Phase 1 auf. Aufgrund starker Hepato (Leber)-Toxizität bei allen Patienten musste die Studie abgebrochen werden [124]. Es wurde seitdem nicht wieder versucht, Ditercalinium als chemotherapeutisches Agens zu verwenden. Möglichkeiten bestehen aber weiterhin, es zur Analyse von mitochondrialer DNA *in vitro* zu verwenden.

### 4.1.3 Epiadriamycin (auch: „Epirubicin“ oder „Ellence“)

Der als letztes präsentierte Interkalator nimmt in vielerlei Hinsicht eine Sonderstellung ein: Zunächst einmal ist er einer der ganz wenigen, der sich bei seiner Kristallisierung nicht zwischen GC-Basenpaaren, sondern zwischen einem AT und einem GC-Basenpaar einlagerte. Eine adäquate Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden; es wird eine geringere Sequenz-Spezifität vermutet. Bei Epiadriamycin handelt es sich nicht um einen Bis-, sondern um einen Monointerkalator, der jedoch über eine Seitenkette verfügt, die *in vivo* positiv geladen ist. Der sich zwischen die Basenpaare einlagernde Teil des Moleküls besteht aus vier Zyklen, von denen der nicht-aromatische Ring D in die kleine Furche ragt, während der außen liegende - A- in die große Furche eindringt. Die zwei noch verbleibenden Ringe B und C liegen über den Wasserstoffbrücken der Basenpaare [125].

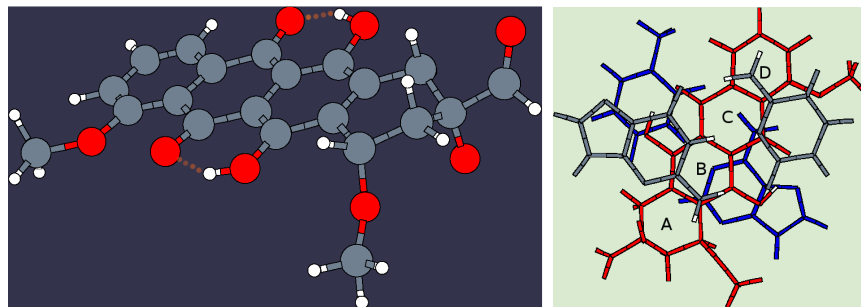


Abbildung 4.4: Li: Epiadriamycin ohne seine vollständige Seitenkette, Re: Aufsicht des Polyzyklus vom Epiadriamycin (ohne Seitenkette) und seine Lage zu den beiden Basenpaaren.

1992, als die Struktur bekannt gegeben wurde, rief ein Derivat des Epiadriamycins namens Daunorubicin noch schwere Nebenwirkungen hervor und zeichnete sich durch sehr starke Cardio-Toxizität aus. Deswegen war Epiadriamycin noch ein fraglicher Kandidat hinsichtlich der Anti-Tumor-Wirkung auf Krebszellen.

Spätestens seit 1999 aber ist diese Skepsis mehr oder weniger unberechtigt: Epiadriamycin ist bei weitem nicht so toxisch wie seine Derivate und konnte sich bei klinischen Studien soweit bewähren, dass es inzwischen nicht nur Medikamentenreife erreicht hat, sondern unter dem Namen „Ellence“ von dem Unternehmen Pfizer hergestellt und vertrieben wird. Es liegt in roter Lösung als Hydrochlorid vor, die intravenös appliziert wird.

Innerhalb einer Zelle reguliert die Interkalierung zwischen den Basenpaaren



positiv die Aktivität des ATP-verbrauchenden Enzyms *Topoisomerase II*, die nach Schneiden beider DNA-Stränge die Spiralisierung verändert. Zwar kann das Enzym keine negative Superspiralisierung einführen, es kann aber sowohl positiv wie negativ spiralisierte DNA-Stränge relaxieren. Ein zweiter Effekt des Epiadriamycins besteht darin, das Enzym *Helicase* zu beeinflussen, so dass die Stränge nicht mehr entwunden und getrennt werden können. In der Folge werden Replikation und Transkription blockiert. Zusätzlich konnten Einflüsse auf oxidative und reduktive Prozesse nachgewiesen und vier größere Stoffwechselprozesse zur Metabolisierung von *Ellence* verifiziert werden, unter anderem in der Leber [126]. Ähnlich wie Ditercalinium greift es in die Prozesse der Atmungskette ein: Epiadriamycin wird vom mitochondrialen Redoxzyklus am Komplex I aktiviert. Findet diese Aktivierung nicht statt, gibt es keinen cytotoxischen Effekt. Problematisch ist aber, dass gerade am Komplex I Mutationen auftreten. So wird auch die Reaktion der Zelle auf Sauerstoff-Defizite und Hypoxie verändert. Auch andere chemotherapeutische Agenzien sind nicht mehr wirksam und es treten Resistenzen auf. Diese resistenten Zellen sind Hypoxietolerant und können ihren Sauerstoff-Verbrauch adaptieren. Indem alle ATP- und Sauerstoff-verbrauchenden Prozesse negativ reguliert, also runter gefahren, werden, können sie sich auch weiterhin ausbreiten. Gleichzeitig werden die Genprodukte stärker exprimiert, welche vermehrt bei Sauerstoff-Mangel benötigt werden. Die mitochondriale DNA, an der diese Prozesse ablaufen, zeigt sich hier deutlich anfälliger, da sie nicht an Histone assoziiert ist wie die im Zellkern liegende DNA, die wiederum oxidative Spezies abfangen kann [127].

Normalerweise wird *Ellence* mit zwei weiteren Medikamenten gegeben, um eine Chemosensitivierung der Zellen zu verhindern [128]. Es wird vermehrt gegen Uterus- und Brustkrebs eingesetzt [129]. Eine kumulative Dosis führt jedoch zu Chromosomen-Aberrationen, im schlimmsten Fall zum Tod aufgrund von Multiorgan-Versagen.

## 4.2 Vorbereitung der ausgewählten Strukturen

In diesem Abschnitt soll exemplarisch für das Proflavin beschrieben werden, wie die Strukturen für die folgenden Berechnungen vorbereitet werden müssen. Veränderungen, die nur gesondert auf einen Interkalator zutreffen, werden im späteren Verlauf des Kapitels erläutert.

Von den drei Interkalatoren Proflavin, Ditercalinium und Epiadriamycin existieren verschiedene Kristallstrukturen, wobei der Interkalator in Gegenwart eines kurzen DNA-Stückes, z.B. einem Oktamer, kristallisiert wurde. Es wurde jeweils eine Kristallstruktur pro Interkalator ausgewählt. Dabei wurde speziell auf die Auflösung geachtet, mit der die Röntgenstrukturdaten erhalten wurden. Strukturen mit einer Auflösung von mehr als 2 Å wurden ausgeschlossen. Die Daten sind in der „Nucleic Acid Database“ [130] hinterlegt.

| Strukturkürzel | Molekül       | Auflösung | Autoren, Jahr                      |
|----------------|---------------|-----------|------------------------------------|
| ddb009         | Proflavin     | 0.83 Å    | <i>Berman et. al.</i> , 1980 [131] |
| ddd030         | Ditercalinium | 1.7 Å     | <i>Rich et. al.</i> , 1991 [117]   |
| ddf036         | Epiadriamycin | 1.7 Å     | <i>Hunter et. al.</i> , 1992 [125] |

Tabelle 4.1: Die ausgewählten Interkalatoren mit NDB-Kürzel, Auflösung und Autoren sowie Erscheinungsjahr der Röntgendaten.

Aus den vollständigen Systemen müssen zunächst Modelle entwickelt werden, die für quantenchemische und wellenfunktionsbasierte Methoden verwendbar sind. Zudem sind H-Atom-Positionen in Röntgenstrukturdaten nicht angegeben, wie der Ausschnitt aus der Struktur *ddb009* in Abb. [4.5] zeigt. Das Proflavin ist so klein, dass die Struktur keine „Ausbeulung“ bei den beiden Basenpaaren zeigt. Auch das Zucker-Phosphat-Rückgrat ist zu sehen.

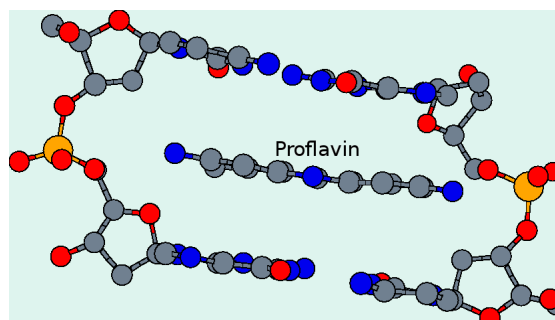


Abbildung 4.5: Die Röntgenstruktur des Proflavins zwischen den beiden Basenpaaren in der Seitenansicht.



Im ersten Schritt wird der Teil der Struktur aus den Röntgenstrukturdaten isoliert, der behandelt werden soll. Die Frage, wer die Störung des DNA-Stranges verursacht, ist beantwortet: Der Interkalator. Jetzt werden die Basenpaare benötigt, die das Interkalatormolekül unmittelbar umgeben. Die Fragestellung bezieht sich hier auf die Beschreibung der isolierten Stapelwechselwirkungen zwischen Proflavin und den Basenpaaren. Das Zucker-Phosphat-Rückgrat wird vollständig entfernt, um die Systemgröße angemessen zu wählen. Da auch schon im vorhergehenden Kapitel auf das Rückgrat verzichtet wurde, ist dieses Vorgehen bei den Interkalatoren nur konsequent. Die H-Atome werden mit dem Programm MOLDEN [132] an ungefähr korrekte Positionen der Basenpaare und des Proflavins angebracht. Durch eine Geometrie-Optimierung mit GAUSSIAN03 werden dann ausschließlich die Wasserstoff-Atom-Positionen auf PBE0(TZVPP)-Niveau optimiert. Der Rest des Moleküls wird eingefroren und nicht optimiert.

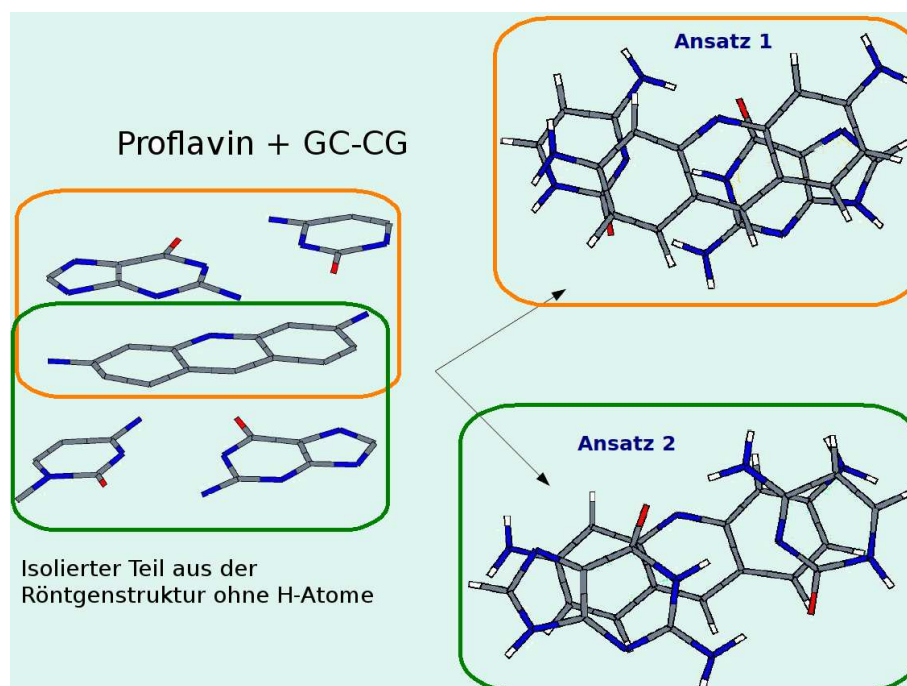


Abbildung 4.6: Separation des Systems aus drei Einzelteilen zur Erhaltung der zwei Ansätze. Jeder der Ansätze für sich genommen bildet nun ein System AB.

Die Abbildung [4.6] zeigt wie aus den Röntgenstrukturdaten durch die beschriebenen Schritte schließlich der Ansatz verwirklicht wird: Das Gesamtsystem aus drei Bausteinen - Basenpaar 1 (oben), Basenpaar 2 (unten) und

Proflavin - kann zwar mit DFT-SAPT in dieser Form nicht behandelt werden. Es ist aber möglich, das System so zu zerlegen, dass der Interkalator mit jeweils einem Basenpaar in Wechselwirkung tritt. Diese Unterteilung liefert zwei Ansätze. In beiden ist der Interkalator vorhanden, er wird aber immer nur mit einem Basenpaar kombiniert.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurde das Proflavin noch an dem im Ring befindlichen Stickstoffatom protoniert und anschließend wiederum mit starrem Gerüst optimiert, d.h. nur die eine H-Atom-Position wurde nachoptimiert. Das Basenpaar, welches das neutrale Proflavin umgibt, wird auch für die späteren Berechnungen des protonierten Proflavins verwendet.

Nach dieser Unterteilung werden keine weiteren Veränderungen mehr an den Strukturen durchgeführt. Es gibt keine Geometrieoptimierungen oder Variationen. Die Geometrien bleiben starr und unverändert.

Für das Ditercalinium gelten wegen seiner Größe besondere Regeln: Im Gegensatz zum Proflavin besitzt es den Linker als Verbindung zwischen zwei Polyzyklen. Es ist aber derzeit unmöglich, das gesamte System mit DFT-SAPT zu behandeln.

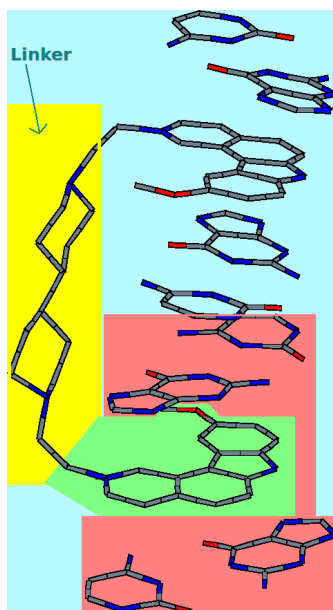


Abbildung 4.7: Der vollständige Bisinterkalator Ditercalinium und der zugehörige DNA-Strang. Der gelb unterlegte Linker wurde entfernt, ebenso die nicht unterlegten Bestandteile der Struktur. Verwendet wurde der Polyzyklus und das ihn umgebende Tetramer.

Vom gesamten Bisinterkalator wurde demzufolge nur einer der beiden Polyzyklen ausgewählt, d.h. übrig bleibt der Molekülteil, welcher in Abb. [4.7] grün und rot unterlegt ist. Die ursprüngliche positive Ladung am Stickstoff wurde durch Abschneiden des Linkers beseitigt. Insgesamt liegt ein neutrales Molekül vor, das nun ganz analog zum Proflavin mit jeweils einem Basenpaar kombiniert wurde.

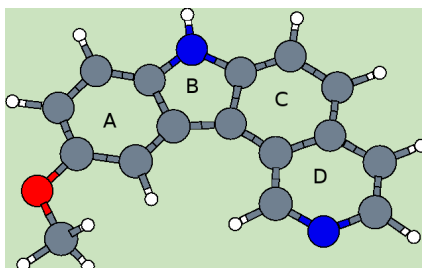


Abbildung 4.8: Das verwendete Ditercalinium-Modell mit optimierten H-Atom-Positionen.

Epiadriamycin wurde in unterschiedlichen Variationen behandelt: Einmal gänzlich ohne Seitenkette und einmal mit vollständiger Seitenkette. In einem dritten Ansatz wurde die vollständige Seitenkette mit einer positiven Ladung am Stickstoff ausgestattet. Die Abbildung zeigt die drei verschiedenen Strukturen ohne die sie umgebenden Basenpaare.

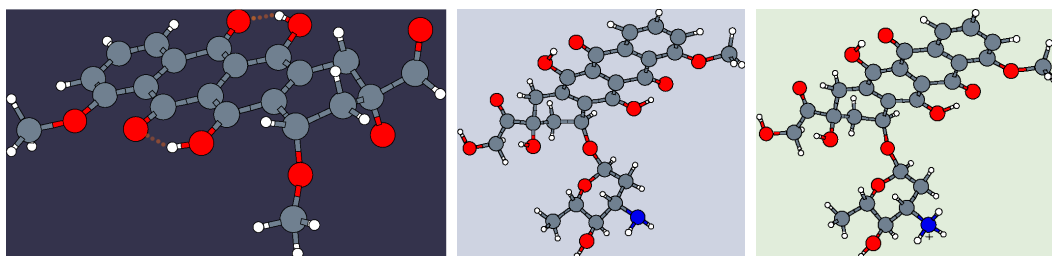


Abbildung 4.9: Li: Epiadriamycin ohne Seitenkette, Mi: Epiadriamycin mit vollständiger, aber neutraler Seitenkette, Re: Epiadriamycin mit vollständiger protonierter Seitenkette.

Bei der Optimierung der H-Atom-Positionen mit GAUSSIAN03 [55] auf PBE0(TZVPP)-Level wurden zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken (Punkte in Abb. [4.9/links]) gefunden.

Die Geometrien der beiden Interkalatoren und ihre sie umgebenden Basenpaare wurden ansonsten unverändert belassen.

Wassermoleküle, deren Koordinaten sich ebenfalls in den Kristallographiedaten befinden, wurden von allen Berechnungen ausgeschlossen. Zwar wurden in [131, 125] und [117] Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den interkalierenden Molekülen und den Wassermolekülen und anderen Ionen diskutiert, aber wie schon bei den im vorgehenden Abschnitt untersuchten Tetrameren liegt der Schwerpunkt auch bei diesem Themenbereich auf den reinen Stapelwechselwirkungen. Wechselwirkungen des Interkalators mit weiteren Molekülen und/oder Ionen wurden in dieser Arbeit nicht behandelt. In den angepassten Modellen wird ausschließlich die Wechselwirkung zu den umliegenden Basenpaaren untersucht.

## 4.3 Ergebnisse für die Wechselwirkung der drei Interkalatoren mit ihren benachbarten Basenpaaren

### 4.3.1 Ergebnisse zur Interkalation von Proflavin zwischen zwei Basenpaaren

#### Ergebnisse zur Interkalation des neutralen Proflavins zwischen zwei benachbarten Basenpaaren

Die neutrale Variante des Proflavins mit nur 27 Atomen ist kein sehr großes System. Die asymptotische Korrektur aus Ionisationspotenzial (IP) und der Energie des HOMO konnte mühelos berechnet werden. Die asymptotischen Korrekturen für die Basenpaare sind bereits aus dem vorhergehenden Kapitel bekannt und konnten demzufolge übernommen werden.

| System    | IP     | $E_{HOMO}$ | Asymp. Korr. |
|-----------|--------|------------|--------------|
| Proflavin | 0.2629 | -0.2168    | 0.0460       |
| GC        | 0.2628 | -0.2043    | 0.0585       |

Tabelle 4.2: Ionisationspotenzial, HOMO-Energien und daraus resultierende asymptotische Korrektur für Proflavin und das Basenpaar GC in Hartree (aVTZ).

Die Berechnung der Wechselwirkungsenergien mit den wellenfunktionsbasierten Methoden war ebenfalls unproblematisch. Tabelle [4.3] zeigt die Ergebnisse der Wechselwirkung des Proflavins mit den beiden GC-Basenpaaren:

| System                | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|-----------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Proflavin m. BP1 (GC) | -69.75          | -43.27              | -38.81           |
| Proflavin m. BP2 (CG) | -72.37          | -45.23              | -39.46           |

Tabelle 4.3: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden in kJ/mol (aVTZ).

Die Energien unterscheiden sich zwischen den beiden Systemen nur geringfügig um 2.62 (MP2), 1.96 (SCS-MP2) und 0.65 (DFT-SAPT) kJ/mol. Die Differenz der Wechselwirkungsenergien zwischen den einzelnen Methoden ist deutlich größer, spiegelt jedoch die Trends der bisher vorgestellten Ergebnisse wieder: Zwischen MP2 und SCS-MP2 liegt die Differenz vom Betrag her

bei durchschnittlich 27 kJ/mol, zwischen SCS-MP2 und DFT-SAPT beträgt sie betragsweise 5 kJ/mol. Da die Systeme  $\pi - \pi$ -Stapelwechselwirkungen eingehen, zeigen sich die erwartungsgemäßen Überschätzungen in der mittels MP2 berechneten Energie. Die DFT-SAPT-Wechselwirkungsenergien liegen um betragsweise 0.65 kJ/mol auseinander und so stellt sich nun automatisch die Frage, ob sich die Einzelbeiträge nicht auch ähnlich verhalten.

Abbildung [4.10] zeigt den Vergleich der einzelnen Energieanteile bezogen auf die beiden verschiedenen Systeme, die mit DFT-SAPT (LPBE0AC) auf aVTZ-Niveau erhalten wurden.

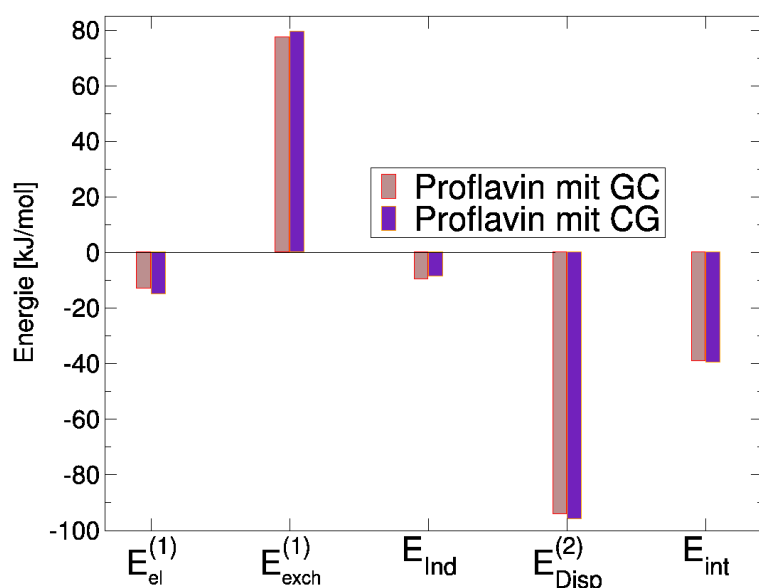


Abbildung 4.10: Energiebeiträge für Proflavin in Wechselwirkung mit seinen Basenpaaren erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC/aVTZ).

Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die Wechselwirkungen des Proflavins zum oberen und zum unteren CG-Basenpaar nicht gravierend voneinander unterscheiden. Dies ist zu einem Teil darauf zurückzuführen, dass sich jeweils das gleiche Basenpaar, wenn auch in leicht unterschiedlicher Orientierung, ober- und unterhalb des  $\pi$ -Systems befindet.

Die Wechselwirkungsbeiträge werden bei näherer Betrachtung deutlich durch die Dispersionsenergie dominiert, die mit -108.69 kJ/mol und -110.00 kJ/mol recht hoch ausfällt. Dies ist konsistent mit der Tatsache, dass hier  $\pi$ -Systeme miteinander in Wechselwirkung stehen.

Auch der Austauschbeitrag erster Ordnung  $E_{exch}^{(1)}$  ist mit +77.45 kJ/mol und +79.59 kJ/mol recht hoch, reicht aber nicht zur vollständigen Kompensierung des Dispersionsbeitrages.

$E_{ind}^{(2)}$  und  $E_{exch-ind}^{(2)}$  wurden wie schon im Ergebnisteil zu den DNA-Tetrameren zusammengefasst zu  $E_{Ind}$ . Gleiches gilt für  $E_{Disp}^{(2)}$ , welches eine Summe von  $E_{disp}^{(2)}$  und  $E_{exch-disp}^{(2)}$  ist.

Zum Vergleich sei die Stapelwechselwirkungsenergie des CG-CG-Basenpaares in B-DNA-Konformation aus Kapitel 3 angegeben: Sie beträgt -54.99 kJ/mol. Die Dispersionenergie liegt bei -104.94 kJ/mol und der Austauschbeitrag bei +94.61 kJ/mol. Beide sind dabei nicht signifikant verschieden von den Wechselwirkungsenergien und den Einzelbeiträgen zwischen dem Proflavin und je einem Basenpaar.

Als nächstes sollen die beiden Systeme in der Aufsicht betrachtet werden, um festzustellen, wo sich die  $\pi$ -Systeme möglicherweise überdecken. Dies kann als grobe Abschätzung des Dispersionsbeitrages benutzt werden.

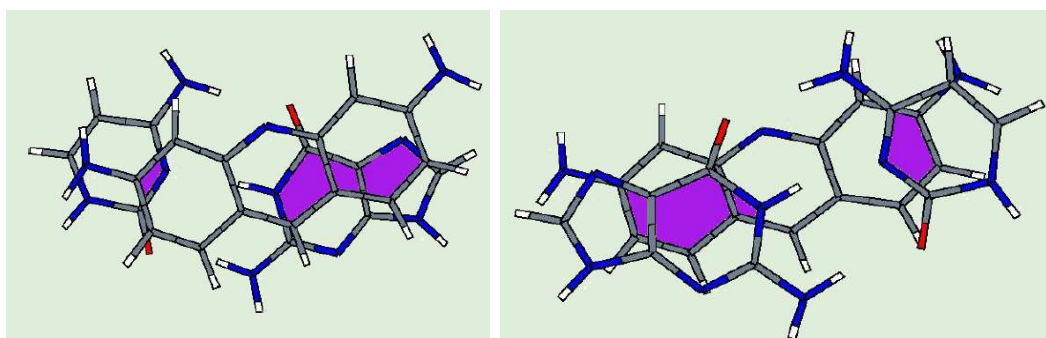


Abbildung 4.11: Einfärbung der Überdeckungsregionen von Proflavin mit Basenpaar 1 (links) und Basenpaar 2 (rechts.) In violett: Überdeckungsfläche.

Die Aufsicht zeigt den Blick senkrecht auf die  $\pi$ -Ebene. Es ist natürlich klar, dass die Größen der Wechselwirkungsflächen sich verändern, wenn man den Blickwinkel verschiebt. Die Überdeckungsflächen sind kleiner als angenommen, da das Proflavin nicht vollständig parallel zu beiden Basenpaaren gleichzeitig liegen kann. Die violetten Flächen sind zu beiden Basenpaaren etwa gleich groß. Dies steht in Übereinstimmung mit den Dispersionsbeiträgen, die auch ungefähr gleich groß sind.

Die Abstände zwischen dem Interkalator und den Basenpaaren entsprechen ungefähr denen regulärer Basenpaare und liegen bei ca. 3.36 Å. Da das Proflavin keine Seitenkette besitzt und als einzelnes Molekül interkaliert, sind die

Basenpaare praktisch keiner Verzerrung unterworfen. Hinzu kommt, dass das trizyklische Molekül die vergleichbare räumliche Ausdehnung eines Basenpaares hat und nahezu planar ist, so dass es einem echten Basenpaar wesentlich ähnlicher ist als die anderen beiden Polyzyklen, die später behandelt werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ähnlich große Kontaktflächen auch ähnlich starke Wechselwirkungsbeiträge sowie Gesamtwechselwirkungsenergien bedingen, was durch DFT-SAPT auch belegt werden kann.

Ein Blick in die Kristallstruktur zeigt, dass auch keinerlei Wechselwirkungen zum Zucker-Phosphat-Rückgrat auftreten, weil das Proflavin zu klein ist.

Zu guter Letzt wurde noch eine Basissatz-Extrapolation von aVDZ-Niveau zu aVTZ-Niveau durchgeführt. Nach Formel [2.58] lieferte dies für die Summe aus  $E_{disp}^{(2)}$  und  $E_{exch-disp}^{(2)}$  die in Tabelle [4.4] angegebenen Werte.

| System                 | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(extrapol.)$ | $E_{extrapol}^{SAPT}$ |
|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Proflavin m. BP 1 (GC) | -89.83               | -93.01               | -95.63                      | -41.43                |
| Proflavin m. BP 2 (CG) | -93.09               | -95.77               | -96.90                      | -40.59                |

Tabelle 4.4: Ergebnisse der CBS-Extrapolation für den Dispersionsbeitrag in kJ/mol.

Die Gesamtwechselwirkungsenergien steigen betragsweise um 2.6 (BP1) und 1 kJ/mol (BP2).



### Ergebnisse zur Interkalation des geladenen Proflavins zwischen zwei benachbarten Basenpaaren

Im nächsten Abschnitt soll die Frage untersucht werden, welchen Einfluss die Einführung einer positiven Ladung in der Ebene des  $\pi$ -Systems hat. Das protonierte System unterscheidet sich nicht gravierend vom Vorhergehenden. Es wurde nur ein Proton an den Stickstoff an der Position 7 addiert wie Abb. [4.12] zeigt.

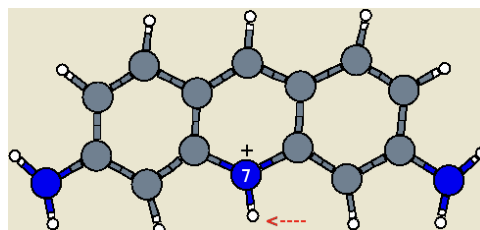


Abbildung 4.12: Struktur des geladenen Proflavins (roter Pfeil: addiertes Proton).

Nur diese eine H-Atom-Position wurde abermals auf PBE0(TZVP)-Niveau optimiert; dieses Mal jedoch mit dem Programm TURBOMOLE [56]. Der Rest des Moleküls, dessen Koordinaten nach wie vor der Röntgenstruktur entstammen sowie die optimierten H-Atom-Positionen (s. vorherige Ergebnisse), ist leicht verzerrt.

Für die protonierte Struktur des Proflavins musste die asymptotische Korrektur mittels MOLPRO neu berechnet werden.

| System    | IP     | $E_{HOMO}$ | Asymp. Korr. |
|-----------|--------|------------|--------------|
| Proflavin | 0.3947 | -0.3458    | 0.0465       |

Tabelle 4.5: Ionisationspotenzial, HOMO-Energien und daraus resultierende asymptotische Korrektur für das geladene Proflavin in Hartree (aVTZ).

Die Basenpaare, die für die ungeladene Variante benutzt wurden, umgeben das geladene Proflavin auch hier; gleiches gilt also für die asymptotische Korrektur des GC-Basenpaares.

Dass sich durch die Einführung etwas ganz dramatisch verändert, zeigen die Wechselwirkungsenergien in Tabelle [4.6] auf der nächsten Seite: Die Stapelwechselwirkungsenergien aller verwendeten Methoden haben sich durch die Protonierung nahezu verdoppelt. Zwischen MP2 und SCS-MP2 beträgt die

Energiedifferenz ca. 26 kJ/mol. Verglichen zu den Ergebnissen der neutralen Variante des Proflavins ist dieser Betrag der gleiche geblieben. Die Differenz zwischen SCS-MP2 und DFT-SAPT liegt betragsweise bei 4 kJ/mol.

| System                 | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|------------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Proflavin m. BP 1 (GC) | -114.71         | -88.71              | -83.73           |
| Proflavin m. BP 2 (CG) | -108.14         | -81.55              | -77.99           |

Tabelle 4.6: Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden zwischen protoniertem Proflavin und den Basenpaaren in kJ/mol (aVTZ).

Nachdem die Gesamtwechselwirkungsenergien mehr als deutliche Änderungen durch Protonierung gezeigt haben, sind die Einzelbeiträge nun von umso größerer Bedeutung. Bereits in der Einleitung wurde deutlich gemacht, dass der Vorteil von DFT-SAPT darin liegt, dass Veränderungen der Systeme unmittelbar in den Einzelbeiträgen sichtbar werden. Genau diese Aussage kann beim Übergang von neutralem zu protoniertem Proflavin bestätigt werden. Das Diagramm in Abb. [4.13] zeigt einen Vergleich zwischen dem neutralen und dem protonierten Proflavin in Wechselwirkung mit Basenpaar 1, das oberhalb des  $\pi$ -Systems des Proflavins liegt:

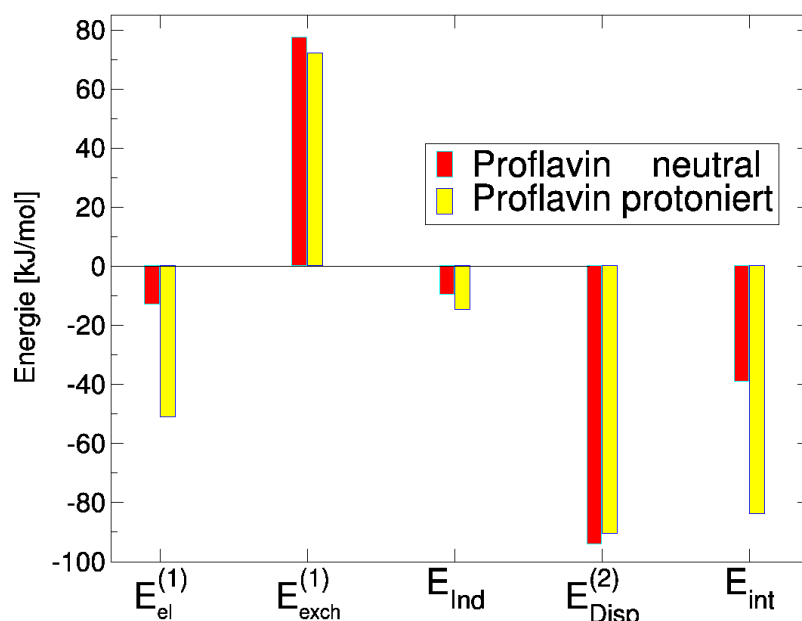


Abbildung 4.13: Vergleich der mit DFT-SAPT(LPBE0AC) erhaltenen Energiebeiträge für neutrales und protoniertes Proflavin mit Basenpaar 1 in kJ/mol (aVTZ).

Es ist offensichtlich, welcher Energiebeitrag die Gesamtwechselwirkungsenergie so stark verändert:  $E_{el}^{(1)}$ . Die positive Ladung des Proflavins ist der Grund für den Unterschied.

Die anderen Beiträge wie  $E_{Disp}^{(2)}$  und  $E_{exch}^{(1)}$  haben sich nur wenig verändert. Durch die Einführung der positiven Ladung werden sowohl der elektrostatische Beitrag als auch - wenn auch im geringeren Maße - die Induktion negativer. Während die Basenpaare aufgrund der Ladung stärker polarisiert werden, tritt für das Proflavin das Gegenteil ein. Seine Ladungsverteilung wird insgesamt kompakter und es ist schwerer polarisierbar. In der Folge sinken Dispersion und Austausch betragsweise beide etwas ab. Die Gesamtwechselwirkungsenergie wird betragsweise deutlich höher, da sich die positive Ladung durch ihre im Polyzyklus vorliegende Lage nahe an beiden Basenpaaren befindet. Das zieht die starke Erhöhung des Elektrostatikbeitrags nach sich. Die Gesamtwechselwirkung wird unmittelbar beeinflusst und sinkt von -38.81 kJ/mol auf -83.73 kJ/mol ab, was betragsmäßig einem mehr als 50%igen Zuwachs entspricht.

Abb. [4.14] zeigt die Energiebeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) für die Wechselwirkung des protonierten Proflavins mit dem zweiten GC-Basenpaar.

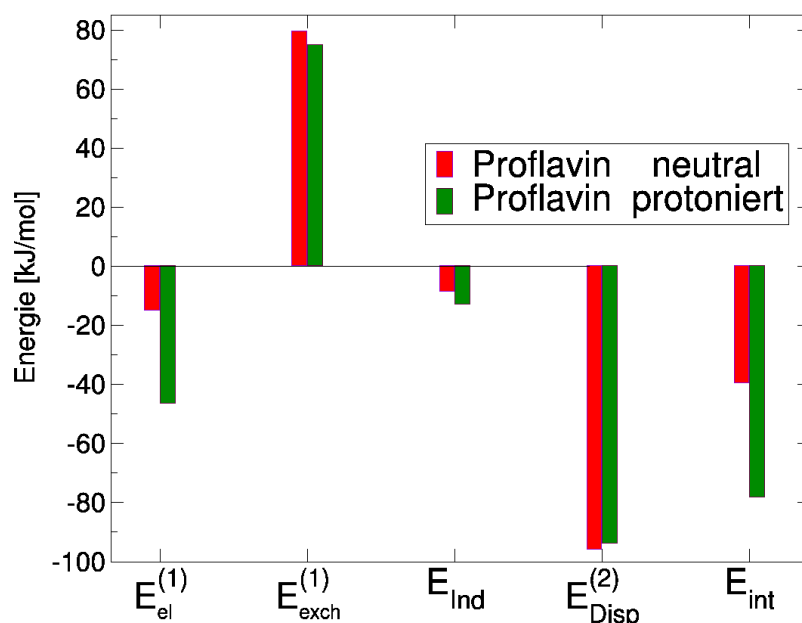


Abbildung 4.14: Vergleich der mit DFT-SAPT(LPBE0AC) erhaltenen Energiebeiträge für neutrales und protoniertes Proflavin mit Basenpaar 2 in kJ/mol (aVTZ).

Bei der Wechselwirkung des protonierten Proflavins mit dem zweiten CG-Basenpaar, das unter dem  $\pi$ -System des Interkalators liegt, haben die Einzelbeiträge die gleichen Trends wie bei Wechselwirkung des Proflavins mit Basenpaar 1. Durch die positive Ladung wird wiederum der Betrag des Elektrostatik-Anteils stark erhöht, nämlich um ca. 32 kJ/mol. Die Gesamtenergie wird insgesamt betragsweise um 39 kJ/mol größer. Die Argumentation ist die gleiche wie für die Wechselwirkung des Proflavins mit dem ersten Basenpaar.

Eine erneute CBS-Extrapolation lieferte für den Dispersionsanteil des Gesamtsystems die in Tabelle [4.6] gelisteten Werte.

| System           | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(extrapol.)$ | $E_{extrapol}^{SAPT}$ |
|------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Proflavin m. BP1 | -86.72               | -90.50               | -92.09                      | -85.32                |
| Proflavin m. BP2 | -89.97               | -93.79               | -95.40                      | -79.60                |

Tabelle 4.7: Ergebnisse der CBS-Extrapolation für den Dispersionsbeitrag in kJ/mol.

Die Gesamtwechselwirkungsenergien erhöhen sich betragsweise um 1.6 kJ/mol.

Abschließend kann man für das betrachtete System konstatieren, dass die Ergebnisse für beide Untersysteme den gleichen Trend zeigen: Alle Energiebeiträge bleiben nahezu unverändert. Lediglich  $E_{el}^{(1)}$  wird sehr viel stärker negativ. Dies war nicht anders zu erwarten, weil sich weder Lage, noch Distanz verändert haben. Dementsprechend dürfen sich Dispersion und Austauschbeiträge nur wenig verändern (Vgl. Abb. [3.26]). Dies wurde hier mit DFT-SAPT bewiesen.

### 4.3.2 Ergebnisse zur Interkalation des Ditercaliniums zwischen zwei benachbarten Basenpaaren

Ditercalinium wurde wegen seiner Größe ausschließlich als neutrales Molekül behandelt, wie es im Unterkapitel „Vorbereitung der ausgewählten Strukturen“ beschrieben wurde.

Für den halbmondförmigen Polyzyklus wurde die asymptotische Korrektur mit dem im DNA-Teil erklärten Procedere (auf PBE0/aVTZ-Niveau) zu folgendem Wert ermittelt:

| System        | IP     | $E_{HOMO}$ | Asymp. Korr. |
|---------------|--------|------------|--------------|
| Ditercalinium | 0.2625 | -0.2134    | 0.0491       |

Tabelle 4.8: Ionisationspotenzial, HOMO-Energien und daraus resultierende asymptotische Korrektur für Ditercalinium in Hartree (aVTZ).

Aufgrund seiner gebogenen Struktur, die gänzlich anders ist als die des Proflavins und des Epiadriamycins, soll kurz demonstriert werden, in welcher Orientierung sich der Polyzyklus des Ditercaliniums zu den beiden Basenpaaren befindet. Die Abbildung [4.15] zeigt die beiden Basenpaare und den Polyzyklus in der Aufsicht.

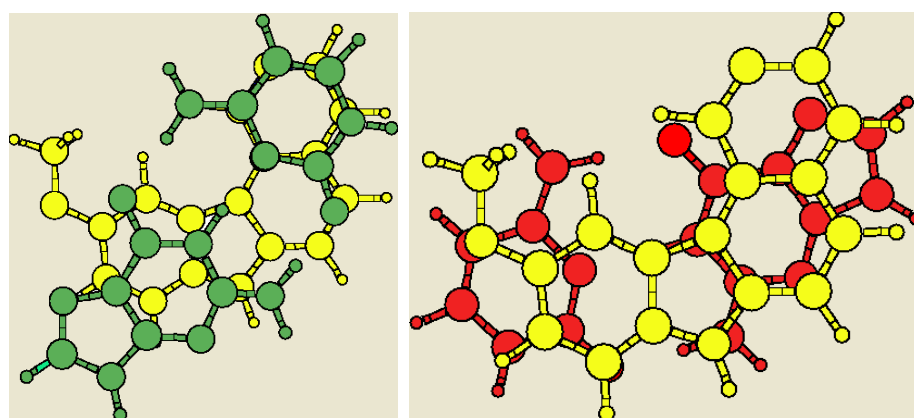


Abbildung 4.15: Li: Ditercalinium (gelb) mit Basenpaar 1 (grün), Re: Ditercalinium (gelb) mit Basenpaar 2 (rot).

Diese beiden Anordnungen zeigen, dass der Polyzyklus des Ditercaliniums zu beiden Basenpaaren oben wie unten durch seinen halbkreisförmige Aufbau große Überdeckungsflächen aufbaut, an denen die gegenüberliegenden  $\pi$ -Systeme in Wechselwirkung treten könnten.

Zunächst soll ein Methodenvergleich stattfinden, um zu sehen, wie sich die verschiedenen Wechselwirkungsenergien zueinander verhalten und inwieweit sich die Wechselwirkungen zum oberen und unteren Basenpaar (beides GC-Basenpaare) unterscheiden. Dem bisherigen Trend wird nicht widersprochen wie Tabelle [4.9] zeigt.

| System                     | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|----------------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Ditercalinium mit BP1 (CG) | -86.82          | -60.41              | -56.76           |
| Ditercalinium mit BP2 (GC) | -86.00          | -53.43              | -48.36           |

Tabelle 4.9: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden in kJ/mol (aVTZ).

Die mit MP2 erhaltene Wechselwirkungsenergie unterscheidet sich von der SCS-MP2-Wechselwirkungsenergie betragsweise um fast 30 kJ/mol, während die Differenz zwischen den Wechselwirkungsenergien aus SCS-MP2 und DFT-SAPT etwa 4 kJ/mol beträgt. Diese Differenzen in den Wechselwirkungsenergien entsprechen den bisher vorgestellten Unterschieden.

Abbildung [4.16] zeigt die Aufteilung der mit DFT-SAPT erhaltenen Energiebeiträge.

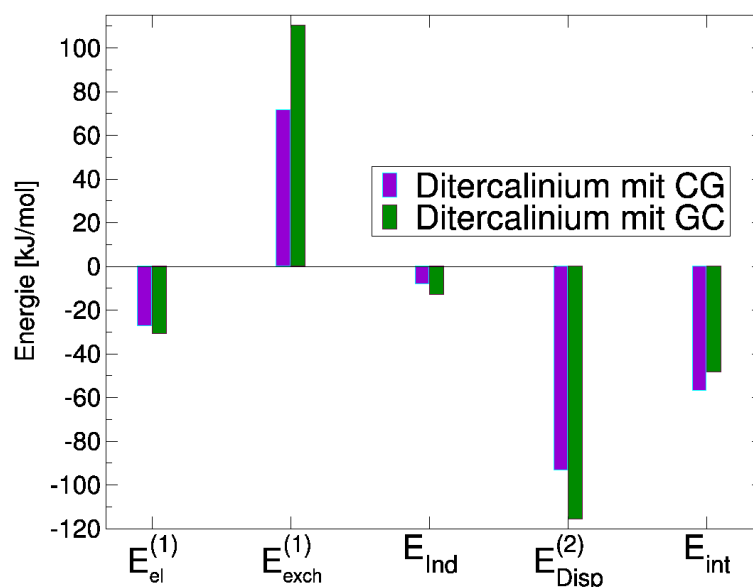


Abbildung 4.16: Vergleich der mit DFT-SAPT(LPBE0AC) erhaltenen Energiebeiträge für Ditercalinium mit Basenpaar 1 (CG) und 2 (GC) (aVTZ).

Beim direkten Vergleich sind die Wechselwirkungen des zweiten Basenpaares zum Ditercalinium stärker ausgeprägt. Allerdings kompensieren sich diese stärkeren Einzelbeiträge derart, dass die Gesamtwechselwirkungsenergie  $E_{int}$  mit -48.36 kJ/mol betragsweise kleiner ausfällt als die Wechselwirkung mit Basenpaar 1, welche bei -56.76 kJ/mol liegt.

Ein Blick in die Struktur zeigt, dass die nicht-bindenden Elektronenpaare des Sauerstoffs der Methoxy-Gruppe am Ditercalinium mit dem  $\pi$ -System des Cytosins wechselwirken. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die Erhöhung des Austausch-Beitrages um fast 39 kJ/mol. Aufgrund der selben Wechselwirkung erhöht sich wahrscheinlich auch der Dispersionsanteil betragsweise um etwa 22 kJ/mol. Gerade die weitgehende Kompensation dieser beiden Beiträge und die nur leichten Veränderungen in den übrigen Beiträgen, haben jedoch zur Folge, dass die Wechselwirkungsenergien sich nur um 8.4 kJ/mol unterscheiden und der Unterschied nicht noch größer ist.

Die CBS-Extrapolation ergab die in Tabelle [4.10] gezeigten Ergebnisse.

| System              | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(extrapol.)$ | $E_{extrapol}^{SAPT}$ |
|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Ditercalinium m BP1 | -89.66               | -93.33               | -94.88                      | -58.31                |
| Ditercalinium m BP2 | -110.41              | -115.55              | -117.71                     | -50.52                |

Tabelle 4.10: Ergebnisse der CBS-Extrapolation für den Dispersionsbeitrag in kJ/mol.

Der Sprung von aVDZ nach aVTZ ist vergleichsweise groß. Darüber hinaus werden die Gesamtstapelwechselwirkungsenergien durch die Extrapolation um 1.9 kJ/mol abgesenkt.



### 4.3.3 Ergebnisse zur Interkalation von Epiadriamycin zwischen zwei benachbarten Basenpaaren

#### Ergebnisse zur Interkalation der neutralen Variante des Epiadriamycins mit unvollständiger Seitenkette zwischen zwei benachbarten Basenpaaren

Mit nur 47 Atomen (ohne Seitenkette, im Folgenden mit „SK“ abgekürzt) erwies sich Epiadriamycin als rechenbares drittes Interkalator-Molekül.

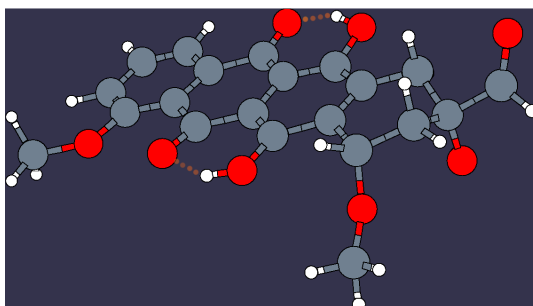


Abbildung 4.17: Epiadriamycin in neutraler Form ohne Seitenkette.

Auch hier wurde zunächst nur der polyzyklische Teil und damit die reine Stapelwechselwirkung betrachtet (Abb. [4.4], rechts in der Einführung). Die asymptotische Korrektur zu erhalten, erwies sich als unproblematisch wie Tabelle [4.11] zeigt.

| System                | IP     | $E_{HOMO}$ | Asymp. Korr. |
|-----------------------|--------|------------|--------------|
| Epiadriamycin ohne SK | 0.2928 | -0.2363    | 0.0465       |
| AT-Basenpaar          | 0.2917 | -0.2349    | 0.0568       |

Tabelle 4.11: Ionisationspotenzial, HOMO-Energien und daraus resultierende asymptotische Korrektur für Epiadriamycin und das AT-Basenpaar in Hartree (aVTZ).

Wie schon für das GC-Basenpaar konnte auch für das AT-Basenpaar in B-DNA-Konformation (hier Basenpaar 1) die asymptotische Korrektur des AT-Basenpaares mit gemittelten Parametern benutzt werden.

In den Rechnungen selber traten allerdings aufgrund der Systemgröße mit 76 und 77 Atomen (abhängig vom kombinierten Basenpaar), Probleme auf: Es war nicht möglich, über aVDZ-Niveau auf aVTZ-Niveau hinauszugehen. Auch der Versuch, die Basissätze für die H-Atome, die schon mit GAUSSIAN03 auf

PBE0/TZVPP-Niveau optimiert wurden, zu verkleinern, schlug fehl. Nichtsdestotrotz konnte sowohl der störungstheoretische als auch der wellenfunktionsbasierte Ansatz mit einem aVDZ-Basissatz angewendet werden.

Die bisher vorgestellten Ergebnisse für die Interkalation von Proflavin und Ditercalinium haben gezeigt, dass die Interkalatoren zu den beiden sie umgebenden Basenpaaren ähnliche Wechselwirkungen eingehen. Die ermittelten Beiträge aus DFT-SAPT zum oberen oder unteren Basenpaar unterschieden sich nicht gravierend voneinander.

Die Wechselwirkungsenergien des Epiadriamycins mit den benachbarten Basenpaaren zeigen jedoch signifikante Unterschiede. Nicht nur DFT-SAPT, sondern auch SCS-MP2 und MP2 zeigen, dass es einen Unterschied geben muss, wie der Interkalator in Wechselwirkung mit den beiden Basenpaaren tritt. Tabelle [4.12] zeigt die Wechselwirkungsenergien, die mit den drei verschiedenen Methoden erhalten wurden:

| System                     | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|----------------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Epiadriamycin mit BP1 (AT) | -90.82          | -62.80              | -60.62           |
| Epiadriamycin mit BP2 (GC) | -131.34         | -95.78              | -97.02           |

Tabelle 4.12: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden für das neutrale Epiadriamycin ohne Seitenkette in Wechselwirkung mit den beiden Basenpaaren in kJ/mol (aVDZ).

Die Energiedifferenz zwischen der Wechselwirkung des Epiadriamycins mit dem AT- und dem GC-Basenpaar beträgt durchschnittlich 37 kJ/mol. Zwischen MP2 und SCS-MP2 beträgt die gemittelte Differenz für die Wechselwirkung mit dem ersten Basenpaar 28 kJ/mol, für die Wechselwirkung mit dem zweiten Basenpaar hingegen etwa 36 kJ/mol. Die Differenz in der Wechselwirkungsenergie zwischen SCS-MP2 und DFT-SAPT ist klein: Betragsweise 2.8 (BP1) und 1.2 (BP2) kJ/mol.

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die  $\delta_{HF}$ -Korrektur für das System bestehend aus Epiadriamycin und dem GC-Basenpaar einen Wert von -21.29 kJ/mol (siehe auch Tabelle [A.21] im Anhang.) annimmt. Die Induktionsbeiträge höherer Ordnung sind also sehr groß. Die  $\delta_{HF}$ -Korrektur macht hier einen Anteil von 22.6 % zur Gesamtenergie aus.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Gesamtwechselwirkungsenergien drängt sich die Frage auf, ob die DFT-SAPT-Energiebeiträge sich ähnlich verhalten wie es bereits beim protonierten Proflavin der Fall war. Können diese Beiträge auch hier Hinweise geben auf strukturelle Besonderheiten in dem betrachteten Sy-

stem?

Abbildung [4.18] zeigt die verschiedenen Wechselwirkungsbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) für die Wechselwirkung des Interkalators mit dem AT- und dem GC-Basenpaar.

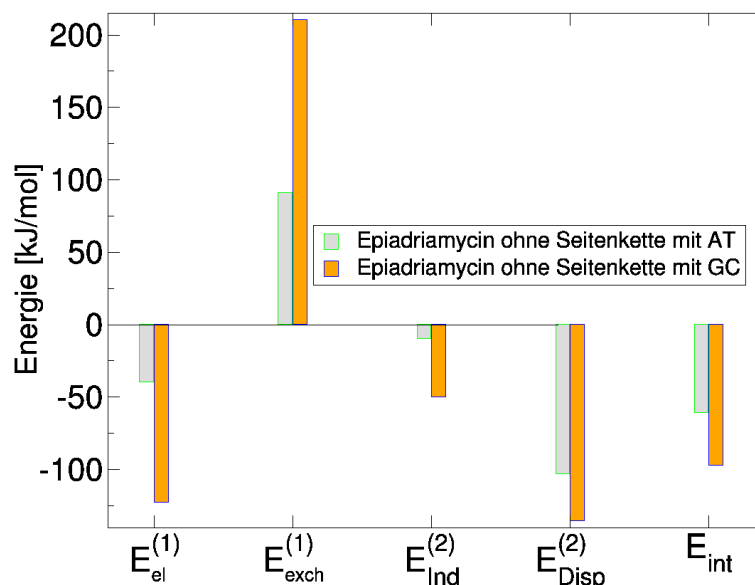


Abbildung 4.18: Vergleich der mit DFT-SAPT(LPBE0AC) erhaltenen Energiebeiträge für Epiadriamycin mit Basenpaar 1 (AT) und 2 (GC) in kJ/mol (aVDZ).

Es fällt sofort auf, dass sämtliche Energiebeiträge der Wechselwirkung zwischen Epiadriamycin und dem GC-Basenpaar betragsweise deutlich größer sind. Die Wechselwirkung zu diesem Basenpaar muss also wesentlich stärker ausgeprägt sein als zum AT-Basenpaar. Besonders auffällig sind jedoch der Austauschanteil und der Elektrostatikbeitrag, die beide mehr als doppelt so hoch sind verglichen zu den Beiträgen der Wechselwirkung von Epiadriamycin und dem AT-Basenpaar. Eine solche Dominanz hat unweigerlich Auswirkungen auf die Gesamtwechselwirkungsenergien: -60.62 kJ/mol gegenüber -97.01 kJ/mol, eine Differenz von mehr als 36 kJ/mol.

Der +210.74 kJ/mol große Austauschbeitrag sowie die -122.61 kJ/mol Elektrostatikenergie bei Wechselwirkung mit dem GC-Basenpaar weisen auf Wasserstoffbrücken hin. Normalerweise haben diese Auswirkungen auf alle Energiebeiträge. Nur der Dispersionsbeitrag sollte sich weniger stark ändern. Für die zwei betrachteten Untersysteme trifft dies zu: Die Dispersionsbeiträge liegen um 42 kJ/mol auseinander. Verglichen mit dem mehr als 50 %igen Anstieg

des Austausches und einer Verdreifachung des Elektrostatik-Anteils ist dieser Unterschied deutlich weniger gravierend. Eine plausible Erklärung liefert ein Blick auf die optimierten Strukturen und damit auf die Lage des konjugierten Systems zu den Basenpaaren:

Die unvollständige Seitenkette des Epiadriamycins hat keinerlei Wechselwirkung zum AT-Basenpaar, denn sie ist nach unten gerichtet, also in die entgegengesetzte Richtung, wie Abb.[4.19] zeigt. Daraus kann man schließen, dass die Wechselwirkung zwischen den abgebildeten Molekülen also wirklich im wesentlichen auf der Stapelwechselwirkung der beteiligten  $\pi$ -Systeme beruht.

Das Diagramm in Abbildung [4.18] zeigt überdies, dass der Dispersionsbeitrag bei der Wechselwirkung des Epiadriamycins mit dem AT-Basenpaar mit -117.07 kJ/mol über alle anderen Beiträge dominiert. Selbst die mit 91.28 kJ/mol noch große Austauschenergie wirkt sich nicht vollständig kompensatorisch aus. Die verbleibenden Energiebeiträge sind niedrig verglichen zum Dispersions- und zum Austauschbeitrag. Die  $\delta_{HF}$ -Korrektur beträgt für dieses System -5.36 kJ/mol, was ca. ein Viertel der  $\delta_{HF}$ -Korrektur für das andere System ist. Auch hier unterscheiden sich die Wechselwirkungen beträchtlich. Bei Addition zur Gesamtwechselwirkungsenergie ist klar, dass eine betragsweise Erhöhung um 5 kJ/mol bei Weitem nicht so signifikanten Einfluss hat wie eine Korrektur, die viermal höher ist.

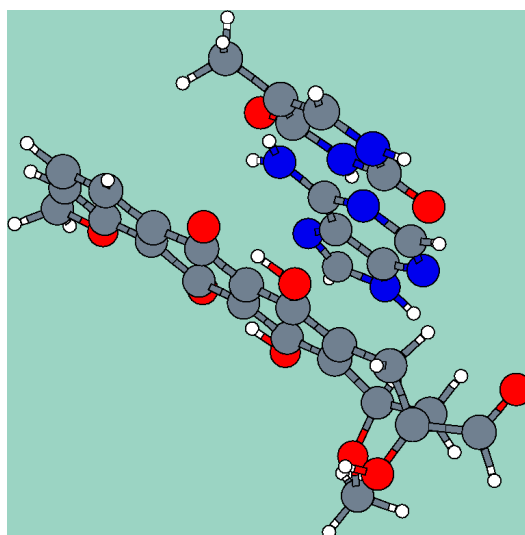


Abbildung 4.19: Epiradriamycin (ohne SK) und das AT-Basenpaar.

Die Wechselwirkung zwischen dem Polyzyklus und dem zweiten Basenpaar sieht hingegen ganz anders aus wie Abb. [4.20] zeigt:

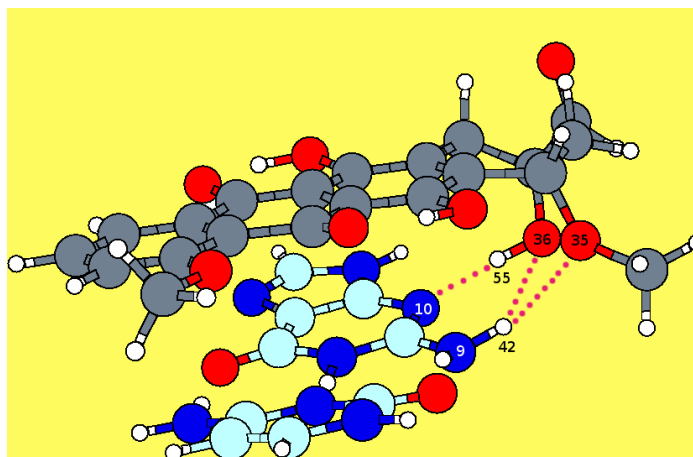


Abbildung 4.20: Epiacriamycin (ohne SK) und das GC-Basenpaar (rote Punkte: H-Brücken).

Die optimierte Struktur zeigt gleich mehrere Wasserstoff-Brücken, unter anderem auch eine gegabelte: Die beteiligten Atome liegen  $1.73 \text{ \AA}$  ( $\text{N10} \cdots \text{H55-O36}$ ),  $2.48 \text{ \AA}$  ( $\text{O35} \cdots \text{H42-N9}$ ) und  $2.43 \text{ \AA}$  ( $\text{O36} \cdots \text{H42-N9}$ ) auseinander. Bei den Wasserstoffbrücken handelt es sich um normal starke oder schwache. Die von ihnen aufgespannten Winkel betragen  $160.1^\circ$  ( $\text{N10} \cdots \text{H55-O36}$ ),  $136.3^\circ$  ( $\text{O35} \cdots \text{H42-N9}$ ) und  $133.0^\circ$  ( $\text{O36} \cdots \text{H42-N9}$ ), wobei erstere den idealen Winkel besitzt und damit den stärksten energetischen Beitrag liefern dürfte.

Genau diese drei Wasserstoffbrücken und die damit verbundenen Wechselwirkungen verstärken alle Beiträge, wenn auch den Dispersionsbeitrag nur vergleichsweise wenig. In der Summe erhöhen sie die Gesamtwechselwirkungsenergie aber um gut  $40 \text{ kJ/mol}$ . Da pro H-Brücke ca.  $15\text{--}20 \text{ kJ/mol}$  an Energie gewonnen werden kann, stimmt dies gut mit den erhaltenen Gesamtwechselwirkungsenergien überein. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass in den Berechnungen nicht die vollständige Seitenkette verwendet, sondern die Struktur mit Wasserstoffatomen an entsprechenden Stellen abgesättigt wurde.

Um einen Vergleich mit dem „echten“ Epiadriamycin zu erzielen, wurde in einer weiteren Analyse die gesamte Seitenkette einbezogen. Die Ergebnisse werden im nächsten Kapitel diskutiert.

Deweiteren sollte noch eine Veröffentlichung von Řeha *et. al.* [133] vorgestellt werden: In dieser wurden quantenchemische Berechnungen mehrerer interka-

latorisch wirkender Moleküle veröffentlicht. Eines davon war Daunomycin, ein synthetisches Derivat von Epiadriamycin. Dieses ist auch in Abbildung [4.1] unter [9] gezeigt. Es wurde mit DFT/B3LYP und 6-31G\*-Basissätzen untersucht. Die Struktur stammte aus Kristallographie-Daten. Es wurde nur eine explizite Wechselwirkungsenergie zwischen Daunomycin und dem zweiten Basenpaar, einem GC-Paar, genannt, welche -74.40 kJ/mol beträgt. Damit beträgt die Differenz zu der hier vorgestellten Wechselwirkungsenergie 22.6 kJ/mol. Dieser Unterschied dürfte auf die unterschiedlichen Methoden und Geometrien zurückzuführen sein.

Eine CBS-Extrapolation für die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse für Epiadriamycin war nicht möglich, da nur auf aVDZ-Niveau quantenchemische Rechnungen durchgeführt werden konnten. Es kann aber anhand der hier präsentierten Ergebnisse die Aussage getroffen werden, dass die reine Stapelwechselwirkung sich abermals in der Größenordnung regulärer Basenpaare bewegt, jedoch die Wechselwirkungen sich nicht darauf beschränken. Stattdessen sind weitere intermolekulare Kräfte ebenfalls von Bedeutung. Wasserstoffbrücken verstärken die Wirkung offensichtlich dramatisch. Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass hier mit Wassermolekülen auftretende Wechselwirkungen vollkommen vernachlässigt und etwaige Gegenionen nicht berücksichtigt wurden.

### Ergebnisse zur Interkalation des Epiadriamycins mit vollständiger Seitenkette (protoniert und neutral) zwischen zwei benachbarten Basenpaaren

Wie in der Einleitung angesprochen, bleibt der Kritikpunkt bestehen, dass die bislang behandelten Modelle unvollständig sind. Deswegen wurde hier der Versuch unternommen, das ganze System und damit auch die Seitenkette in die Berechnungen mit einzubeziehen. Es war natürlich auch bei diesen Systemen nicht möglich, über aVDZ-Niveau hinauszugehen. In Abb. [4.21] sind die zwei Strukturen des Epiadriamycins abgebildet. Nur die H-Atome wurden auf PBE0(TZVPP)-Niveau mit TURBOMOLE optimiert.

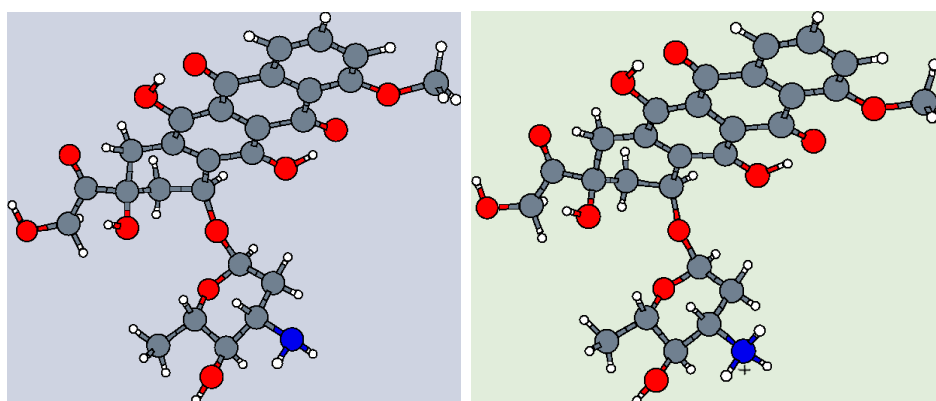


Abbildung 4.21: Epiadriamycin mit Seitenkette und  $NH_2$  bzw.  $NH_3^+$ -Gruppe.

Die Lage der Seitenketten ist identisch; der größte Unterschied besteht also darin, dass das eine System neutral und das andere protoniert ist. Für beide konnte nach bekanntem Verfahren die asymptotische Korrektur aus Ionisationspotenzial und der Energie des HOMOs berechnet werden, die in Tabelle [4.13] gezeigt sind.

| System                   | IP     | $E_{HOMO}$ | Asymp. Korr. |
|--------------------------|--------|------------|--------------|
| Epiadriamycin neutral    | 0.2769 | -0.2338    | 0.0431       |
| Epiadriamycin protoniert | 0.3524 | -0.3080    | 0.0444       |

Tabelle 4.13: Ionisationspotenzial, HOMO-Energien und daraus resultierende asymptotische Korrektur für neutrales und protoniertes Epiadriamycin und das AT-Basenpaar in Hartree (aVTZ).

An den Werten kann man sehr gut demonstrieren, dass die Korrektur systemspezifisch ist. Sowohl die HOMO-Energien als auch die Ionisationspoten-

ziale unterscheiden sich aufgrund der Protonierung signifikant, aber die beiden asymptotischen Korrekturen sind sich dennoch recht ähnlich.

Die Basenpaare befinden sich an denselben Positionen wie im vorigen Abschnitt und für sie wurden die gleichen asymptotischen Korrekturen wie vorher verwendet. Mit einer Systemgröße von 99 bzw. 98 Atomen waren die Berechnungen trotz des niedrigeren Niveaus zeitaufwändiger als die Berechnungen im vorherigen Unterkapitel (DFT-SAPT: etwa 212 Stunden, Vgl: DFT-SAPT(aVTZ) für Ditercalinium: 177 Stunden, DFT-SAPT(aVTZ) für Proflavin: 128 Stunden (neutral), 131 Stunden (protoniert)).

Als problematisch erwies sich die Berechnung der Gesamtwechselwirkungsenergie beim protonierten System: Die Konvergenzkriterien für die Energie des wellenfunktionsbasierten Ansatzes beim Hartree-Fock-Teil konnte weder mit TURBOMOLE noch mit MOLPRO im aVDZ-Basissatz erreicht werden. Deswegen war es nicht möglich, Gesamtwechselwirkungsenergien aus supermolekularen Rechnungen mit den DFT-SAPT-Resultaten zu vergleichen. Aus dem selben Grund war es auch nicht möglich, die  $\delta_{HF}$ -Korrektur zu ermitteln.

Die angegebenen Wechselwirkungsenergien in Tabelle [4.14] zeigen eine gute Übereinstimmung der Energien von SCS-MP2 und DFT-SAPT, allerdings nur, wenn die  $\delta_{HF}$ -Korrektur, wie für das neutrale System möglich, addiert wurde.

| System                       | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{tot}$                             |
|------------------------------|----------------|-----------------|---------------------|---------------------------------------|
| Epiadriamycin neutral BP1    | 28.05          | -92.46          | -64.12              | -53.51 (ohne $\delta_{HF}$ ) / -58.79 |
| Epiadriamycin neutral BP2    | 54.47          | -110.78         | -71.86              | -55.55 (ohne $\delta_{HF}$ ) / -67.26 |
| Epiadriamycin protoniert BP1 | —              | —               | —                   | -53.87 (ohne $\delta_{HF}$ )          |
| Epiadriamycin protoniert BP2 | —              | —               | —                   | -90.89 (ohne $\delta_{HF}$ )          |

Tabelle 4.14: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden in kJ/mol (LPBE0AC/aVDZ) für die zwei Varianten des Epiadriamycins in Wechselwirkung mit den zwei Basenpaaren.

Trotz der Konvergenzschwierigkeiten im Hartree-Fock-Teil können die DFT-SAPT(LPBE0AC)-Einzelbeiträge vorgestellt und diskutiert werden. Dies soll bei den größeren Systemen dieses Mal getrennt voneinander geschehen, d.h. erst werden die Ergebnisse der Wechselwirkung zwischen Epiadriamycin und dem AT-Basenpaar präsentiert und erst danach die Beiträge für die Wechselwirkung des Epiadriamycin mit dem GC-Basenpaar.



Die Abbildung [4.22] zeigt die DFT-SAPT-Beiträge der beiden Epiadriamycin-Varianten in Wechselwirkung mit dem AT-Basenpaar. Man beachte, dass das Diagramm jetzt  $E_{Ind}^{(2)} = E_{ind}^{(2)} + E_{exch-ind}^{(2)}$  enthält, da die  $\delta_{HF}$ -Korrektur für das protonierte System nicht zur Verfügung stand.

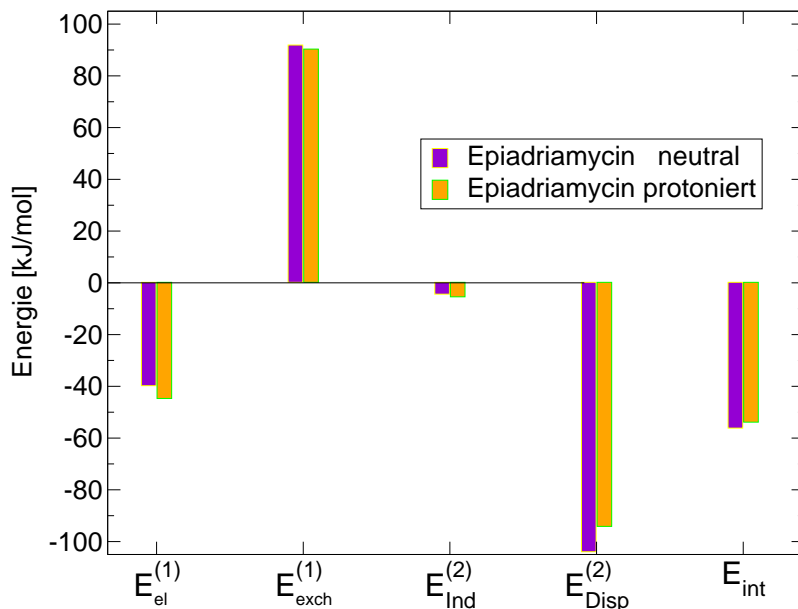


Abbildung 4.22: Protoniertes und neutrales Epiadriamycin in Wechselwirkung mit Basenpaar 1 (AT) in kJ/mol (DFT-SAPT(LPBE0AC)/aVDZ).

Ruft man sich Abb. [4.19] in Erinnerung, so bestätigt sich die Erwartung, dass selbst die vollständige und infolgedessen wesentlich größere Seitenkette immer noch keine gravierenden Effekte auf die Gesamtenergie und die einzelnen Energiebeiträge hat, weil sie in die vollkommen entgegengesetzte Richtung ausgerichtet ist. Hinzu kommt: Die positive Ladung der  $NH_3^+$ -Gruppe ist mit ihrer Lage am Ende der Seitenkette so weit weg von dem AT-Basenpaar, dass sie nur sehr geringfügige Effekte haben sollte. Und tatsächlich zeigt sich: Die einzelnen Energiebeiträge für diese beiden Systeme unterscheiden sich kaum. Die Differenz liegt betragsweise bei 4.9 (Elektrostatik), 1.6 (Austausch), 1.0 (Induktion) und 9.8 kJ/mol (Dispersion). Daraus folgt, dass sich die Wechselwirkungen dieser beiden betrachteten Untersysteme nahezu unverändert verhalten. Die Gesamtenergie wird hier eindeutig durch den Dispersionsbeitrag dominiert, wie für Stapelwechselwirkungen übereinander liegender  $\pi$ -Systeme üblich.

Nachdem die Wechselwirkung zwischen Epiadriamycin und dem GC-Basenpaar schon im vorhergehenden Kapitel ihre Besonderheiten gezeigt hat, stellt sich nun die Frage, wie sich die Wechselwirkung verändern oder gar verstärken wird, wenn sich die vollständige Seitenkette in der Nähe des GC-Basenpaares befindet. Die DFT-SAPT-Beiträge der Wechselwirkung der zwei Epiadriamycin-Varianten mit dem GC-Basenpaar zeigt die Abbildung [4.23].

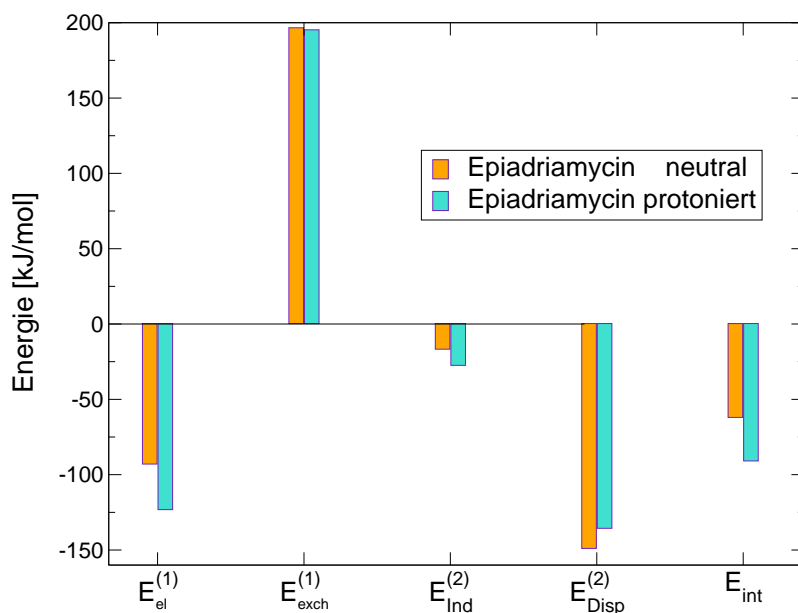


Abbildung 4.23: Protoniertes und neutrales Epiadriamycin in Wechselwirkung mit Basenpaar 2 (CG) in kJ/mol (DFT-SAPT(LPBE0AC)/aVDZ).

Schon anhand der Skalen auf den Y-Achsen ist ersichtlich, dass die zwischen Epiadriamycin und dem zweiten Basenpaar wirkenden Kräfte wesentlich stärker sind. Auch hier unterscheiden sich aber die meisten Energiebeiträge für die Wechselwirkung der beiden vollständigen Epiadriamycin-Variante in ihrer Wechselwirkung wenig. Die Unterschiede liegen betragsweise bei 1.3 (Austausch), 10.70 (Induktion) und 13.4 kJ/mol (Dispersion). Die Ausnahme bildet hier der Beitrag zur Elektrostatik, der mit einer Differenz von 30.2 kJ/mol aus dem Rahmen fällt. Dies trägt der Protonierung am Stickstoff ganz offensichtlich Rechnung. Sollte eines der beiden Epiadriamycin-Moleküle noch eine weitere Wasserstoffbrücke aufbauen, so müsste diese auch in den anderen DFT-SAPT-Beiträgen, speziell dem Austauschbeitrag sichtbar werden. Darauf weisen die Beiträge aber an keiner Stelle hin.

Es existiert aber tatsächlich eine weitere Wasserstoffbrücke: Die Wechselwirkung zwischen dem GC-Basenpaar und Epiadriamycin ohne die Seitenkette wurde bisher von drei Wasserstoffbrücken unterstützt. Bei der Optimierung mit der Seitenkette - protoniert wie neutral - wurde allerdings noch eine vierte H-Brücke gefunden, dieses Mal zum Cytosin hin (s. Abb. [4.24]).

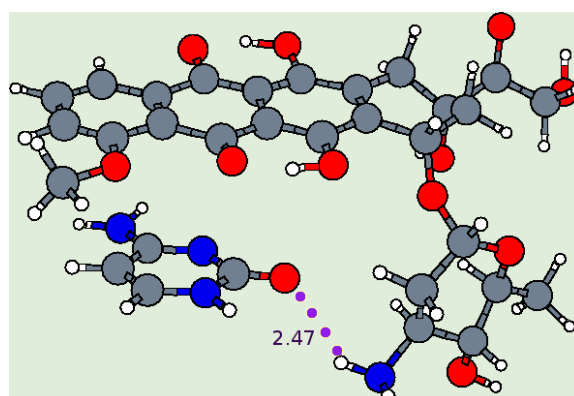


Abbildung 4.24: Epiadriamycin mit ungeladener Seitenkette und Cytosin (lila: H-Brücke, Abstand in Å). Das Guanin fehlt in dieser Abbildung, weswegen auch die zu ihm aufgebauten H-Brücken nicht eingezeichnet sind.

Also existiert wohl eine weitere Wasserstoffbrücke. Aber wieso macht diese sich nicht bemerkbar wie alle anderen bislang auch? Wird sie durch einen anderen Effekt möglicherweise überdeckt?

Zu diesem Zweck sollen im letzten Teil dieser Analyse die Wechselwirkungsenergien und Beiträge aller verwendeten Epiadriamycin-Varianten mit den beiden Basenpaaren verglichen werden. Zunächst wird auf die Wechselwirkungen der drei Interkalator-Moleküle mit dem AT-Basenpaar eingegangen. Anschließend wird ihre Wechselwirkung mit dem GC-Basenpaar behandelt.

Als erstes werden die Energiebeiträge der Wechselwirkungen des AT-Basenpaares mit den drei Epiadriamycin-Varianten vorgestellt. Abb. [4.25] zeigt genau dies:

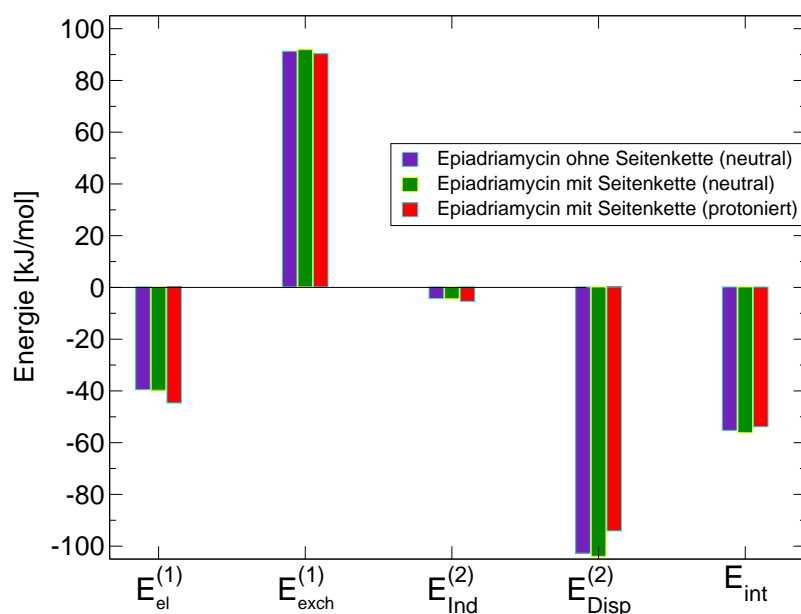


Abbildung 4.25: DFT-SAPT(LPBE0AC)-Energiebeiträge für alle drei Varianten des Epiadriamycins in Wechselwirkung mit Basenpaar 1 (aVDZ) in kJ/mol.

Wie erwartet, unterscheiden sich die Beiträge nicht sehr stark voneinander. Dies ist konsistent mit der Beobachtung, dass die Seitenkette mit der Wechselwirkung hier prinzipiell sehr wenig zu tun hat. Was aber sehr wohl auffällt, ist die Tatsache, dass der Elektrostatik-Beitrag der Wechselwirkung des protonierten Systems mit dem Basenpaar um 5 kJ/mol gegenüber den beiden verbleibenden Varianten abgesenkt worden ist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die positive Ladung am Stickstoff der Seitenkette trotz des großen Abstandes immer noch Effekte hat, da es sich um einen langreichweitigen Effekt handelt. Gleichzeitig sinken Austausch- und auch Dispersionsbeitrag beide betragsweise ab, wegen der kompakteren Ladungsdichte und der geringeren Polarisierbarkeit des protonierten Systems.

Die Veränderungen in den Einzelbeiträgen kompensieren sich aber derart, dass die Gesamtenergie betragsweise absinkt, so dass das protonierte Epiadriamycin mit der vollständigen Seitenkette die schwächste Gesamtwechselwirkung zeigt.

Zum Vergleich sei nun die Wechselwirkung der verschiedenen Epiadriamycin-Varianten mit dem GC-Basenpaar in Abb. [4.26] gezeigt:

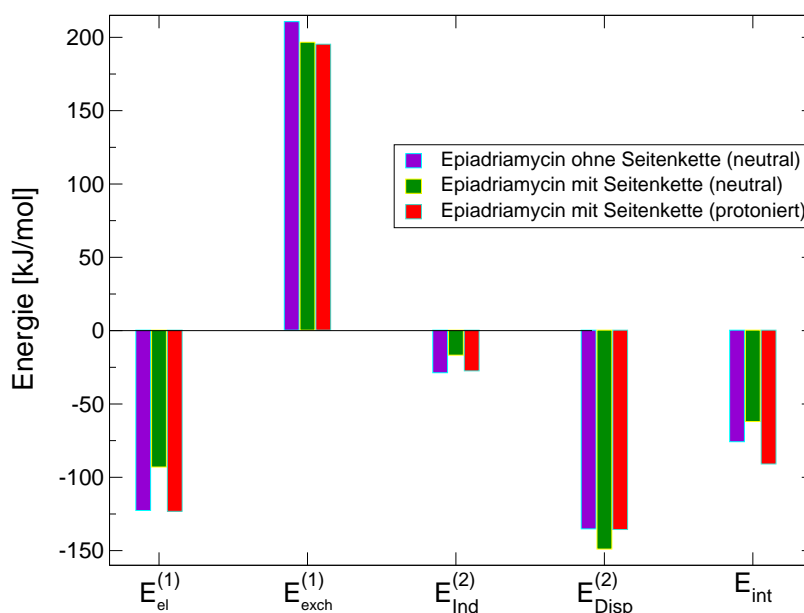


Abbildung 4.26: DFT-SAPT(LPBE0AC)-Energiebeiträge für alle drei Varianten des Epiadriamycins in Wechselwirkung mit Basenpaar 2 in kJ/mol (aVDZ).

Abb. [4.26] ist zunächst nicht so leicht zu verstehen, denn: Was ist mit der neutralen Variante des vollständigen Epiadriamycins geschehen, dessen Wechselwirkungsenergie betragsweise am kleinsten ist und deren Beiträge zur Gesamtenergie mit Ausnahme der Dispersionsenergie stets kleiner ausfallen? Die vierte Wasserstoffbrücke, die nur von den beiden Molekülen mit der Seitenkette aufgebaut wird, sollte doch eigentlich hier ins Gewicht fallen und durch eine betragsweise Vergrößerung der Elektrostatikenergie bemerkbar machen. Aber das Gegenteil ist der Fall.

Ein genauer Blick in die miteinander wechselwirkenden Strukturen liefert einen möglichen Erklärungsansatz. Die Abbildung [4.27] zeigt ausschnittsweise die gleichen Stellen in zwei verschiedenen Systemen. Links ist der Ausschnitt aus dem System bestehend aus der neutralen Variante des Epiadriamycins ohne Seitenkette zu sehen, der rechte Ausschnitt zeigt einen Teil des neutralen Epiadriamycins mit Seitenkette.

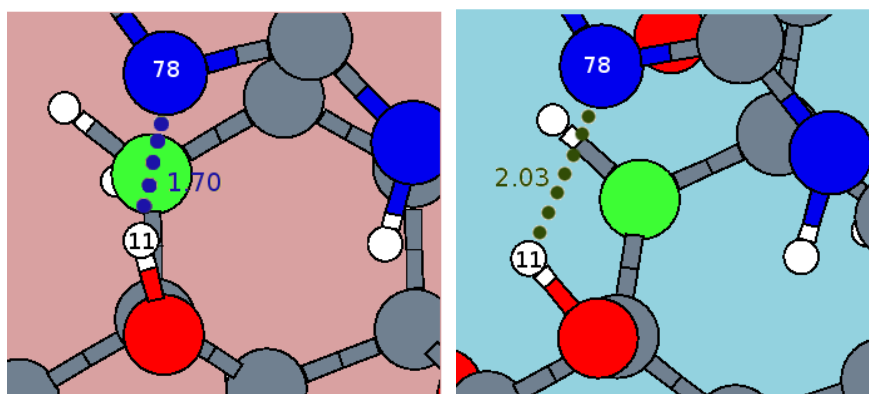


Abbildung 4.27: Die beiden ähnlichen Bereiche zeigen einen Teil des Epiadriamycins in Wechselwirkung mit dem CG-Basenpaar. Die beiden veränderten Abstände zw. H11 und N78 sind in Å angegeben.

Genau an dieser Stelle des Moleküls erhöht sich der Abstand zwischen H-Atom 11 und dem benachbarten Stickstoff-Atom von 1.7 Å auf 2.0 Å. Die Konformation des H-Atoms zu dem C-Atom (in Abb. [4.27] neongrün) verändert sich von „ekliptisch“ (energetisch ungünstiger) nach „gestaffelt“, was die Wasserstoffbrücke erheblich schwächt. Dies ist eine mögliche Erklärung für die Aufteilung der Energiebeiträge. Aufgrund dieser eigentlich kleinen Änderung geht die Energie einer Wasserstoffbrücke verloren. Möglich wäre, dass zwischen diesen beiden Konformationen eine Barriere liegt. Angesichts des Umfangs der Berechnungen konnte dies im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr verifiziert werden.

Wird nun diese Form des Epiadriamycins mit Seitenkette (ohne weitere Konformationsänderungen) protoniert, ergibt sich das bereits beim Proflavin diskutierte Bild: Der Elektrostatik-Beitrag und die Induktionsenergie steigen erwartungsgemäß vom Betrag her an, der Austauschanteil verändert sich minimal und auch  $E_{Disp}^{(2)}$  wird betragsmäßig kleiner.

Verglichen zum protonierten Proflavin sind die Änderungen in den Energiebeiträgen weniger deutlich. Das erscheint sinnvoll, denn während sich die Ladung beim Proflavin in der Ringebene befand, liegt sie beim Epiadriamycin in der Seitenkette.



Vorherige Seite: Infizierte T-Helferzelle. Die kleinen blauen Partikel sind HI-Virionen.

(Quelle: Lennard Nilsson, Karolinska Inst., Stockholm, Download von: [http://www.aids-info.ch/bilder/unterricht/bilder\\_download/koch12.jpg](http://www.aids-info.ch/bilder/unterricht/bilder_download/koch12.jpg), Download: 15.08.2009)



## 5 Ergebnisse Teil III - HIV-1-Reverse Transkriptase und die Wechselwirkung mit R86183/R82813

### 5.1 Allgemeine Einführung zum HIV

Bereits vor einer offiziellen Beschreibung 1983 durch *Gallo et al.* [134] wurden verschiedene Ärzte auf eine spezielle Symptomatik aufmerksam. Zu diesem Zeitpunkt noch als Krankheitsform angenommen, die nur bei Homosexuellen vorkommt, wurde jedoch nach kurzer Zeit deutlich, dass Hämophile die gleichen Symptome zeigten.

Schließlich wurde ein Virus als Auslöser dieser offensichtlich erworbenen Immunschwäche - AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) - gefunden: Das HIV-1 (*Human Immunodeficiency Virus*). Drei Jahre nach dessen Entdeckung wurde 1986 mit HIV-2 der zweite Subtypus beschrieben. Beide gehören zur Familie der Lentiviren, deren Infektionen nicht nur ausschließlich chronisch verlaufen, sondern sich zudem auch durch lange Latenzzeit auszeichnen. Die Virämie - also das Vorhandensein von Viren im Blut - ist permanent und das Virus kann die Blut-Hirn-Schranke passieren, was in einer Beteiligung des zentralen Nervensystems resultiert. In den meisten Patienten finden sich sog. „replikationskompetente“ Viren; nur selten liegen defekte Viren vor, welche die Schwere des Krankheitsverlaufes mildern [135].

HIV-1 kommt wesentlich häufiger vor als HIV-2. Ein Vergleich der beiden Subtypen zeigt, dass die Sequenzhomologie bei Weitem nicht so groß ist wie man annehmen würde: Tatsächlich stimmen die RNA-Gensequenzen nur zu ca. 40 - 60 % überein. Überdies scheint HIV-2 weniger pathogen zu sein.

Das HI-Virus ist ein Retrovirus, d.h. es besitzt ein Enzym namens „Reverse Transkriptase“, das essentiell für die Vermehrung des Virus und auch für die hier vorliegende Arbeit von spezieller Bedeutung ist (s.u.). Befallen werden vornehmlich CD4<sup>+</sup>-Zellen (s. Abb. 2), aber auch unter bestimmten Umständen CD8<sup>+</sup>- und Dendritische Zellen [136].

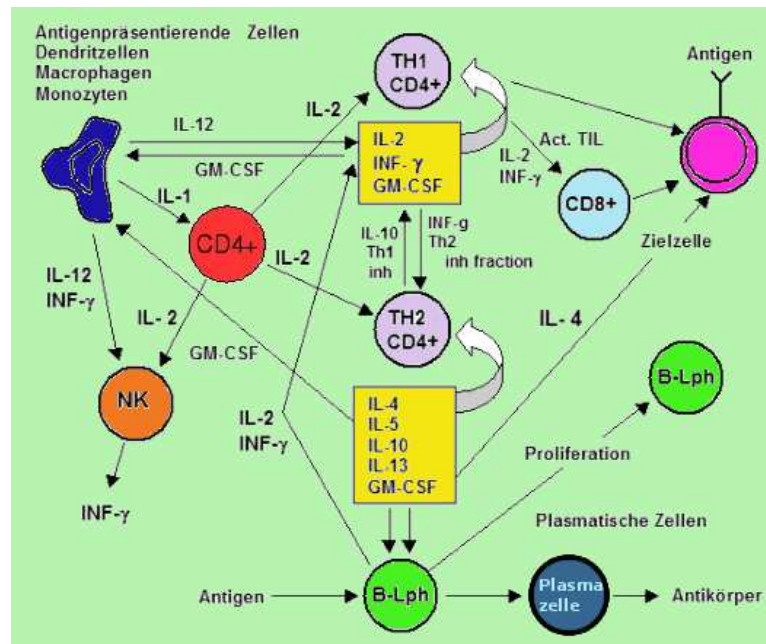


Abbildung 5.1: Immunantwort dargestellt mit Zytokinen (=Interleukine) und Interaktionen, (verändert nach: [www.biotech.spb.ru/main.php?menu=deutsche](http://www.biotech.spb.ru/main.php?menu=deutsche), Download: 15.5.09).

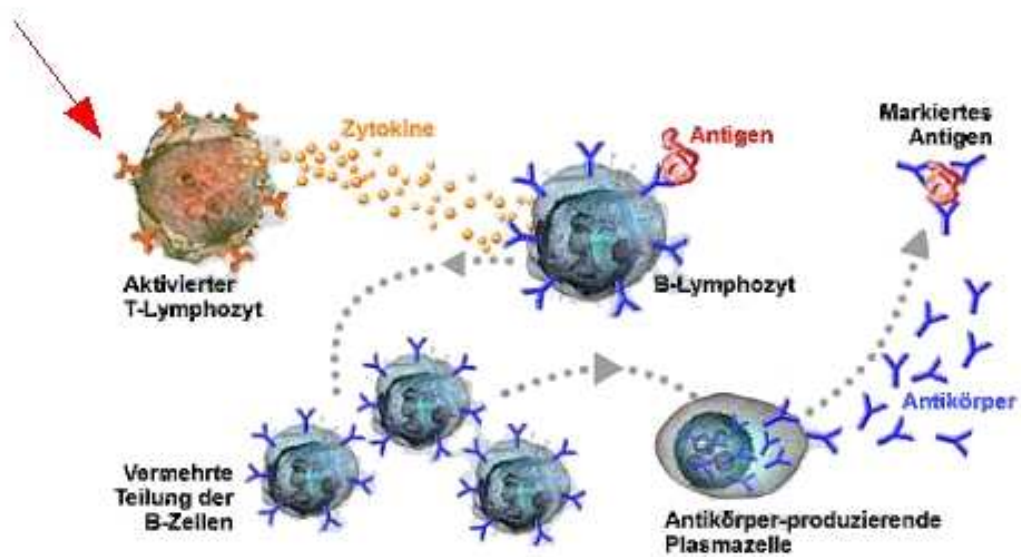


Abbildung 5.2: Vereinfachte Darstellung der zellulären Immunantwort (CD4<sup>+</sup>-Zelle markiert)(verändert nach: [www.nhl-info.de/.../infopool/321.html](http://www.nhl-info.de/.../infopool/321.html) \&check=0, Download 18.5.09).

Das Virus zeichnet sich durch hohe Anpassungsfähigkeit aus: Das Phänomen der „Antigen-Drift“ besteht darin, dass sich seine externen Oberflächenproteine *gp120* dergestalt verändern, dass Pharmazeutika und auch das körpereigene Immunsystem nicht adäquat wirken und so ein Teil der Viren der Vernichtung entgeht. Diese Vorgänge, auch „Escape-Mutationen“ genannt, treten nicht nur an der Oberfläche des HIV auf, sondern finden auch auf Replikations- und Translationsebene statt. Bei *in vitro*-Studien, in denen pharmazeutische Wirkstoffe getestet wurden, traten bereits nach sechs Replikationszyklen mutierte Stämme auf, die resistent waren gegen eben diese getesteten Wirkstoffe [137]. Im Verlauf einer normalen zellulären Immunantwort schütten die T-Lymphozyten *Interleukin* aus, um anderen umliegenden Zellen des Immunsystems zu signalisieren, dass körperfremde Substanzen eingedrungen sind (s. Abb. [5.1]). Ist die Immunantwort jedoch gestört, werden auch keine Interleukine mehr ausgeschüttet. Die primäre Immunantwort bleibt also aus.

### 5.1.1 Morphologie und Lebenszyklus des HIV

Die Viruspartikel des HIV-1 (in folgenden nur noch HIV genannt) sind etwa 100 nm groß. In der Hülle aus Lipoproteinen befinden sich zweiundsiebzig Glykoproteinkomplexe, die durch das *env*(envelope)-Gen codiert werden. Ein Teil dieser Proteine ist nur lose befestigt, was zur Folge hat, dass „shedding“ auftritt: Die Proteine werden leicht abgeworfen und können im Blut eines infizierten Menschen nachgewiesen werden. Außer den bereits genannten Glykoproteinen, befinden sich auch Wirtszell-Proteine (sog. „MHC-Komplexe“) auf der Oberfläche, welche in die Virushülle integriert werden, wenn die neuen Viren aus den Zellen ausknospen (siehe Titelbild des Kapitels). Eine dritte Proteinklasse zur Adhäsion an neue Wirtszellen - ICAM-1 - ist ebenfalls Teil der Hülle.

Im Innern befindet sich das *p24*-Antigen, ein Kapsid, in dem sich zwei Kopien der RNA befinden. Diese liegen als Komplex mit Nukleoprotein *p7* und der *Reversen Transkriptase* vor. Auch die beiden viralen Proteine *Integrase* und *Protease* liegen im Viruspartikel vor, denn sie werden zur Vermehrung des Virus benötigt [135].

Die Zielzellen des HIV sind die CD4<sup>+</sup>-Zellen. Das Virus dockt an die T4-Rezeptoren der Wirtszelle an. Es gibt noch mehrere Co-Rezeptoren, mit denen die Bindung des Virus an die Zielzelle verstärkt wird. Dabei werden die viralen Oberflächenantigene von der Virushülle entfernt und von der Zellmembran der Zielzelle absorbiert. Beim Eintritt in die Zelle bildet sich eine Vertiefung, die

sich nach vollständigem Durchtritt des Virus in ein umhülltes Vesikel umwandelt. Durch den Vorgang der Endo-Zytose wird dieses Vesikel aufgelöst und zerfällt in kleinere Lysosomen. Die virale RNA liegt nun frei im Cytoplasma vor. Dort findet auch der entscheidende Schritt statt: Die Retro-Transkription des ssRNA(+)-Moleküls in einen komplementären DNA-Strang mittels *Reverse Transkriptase*.

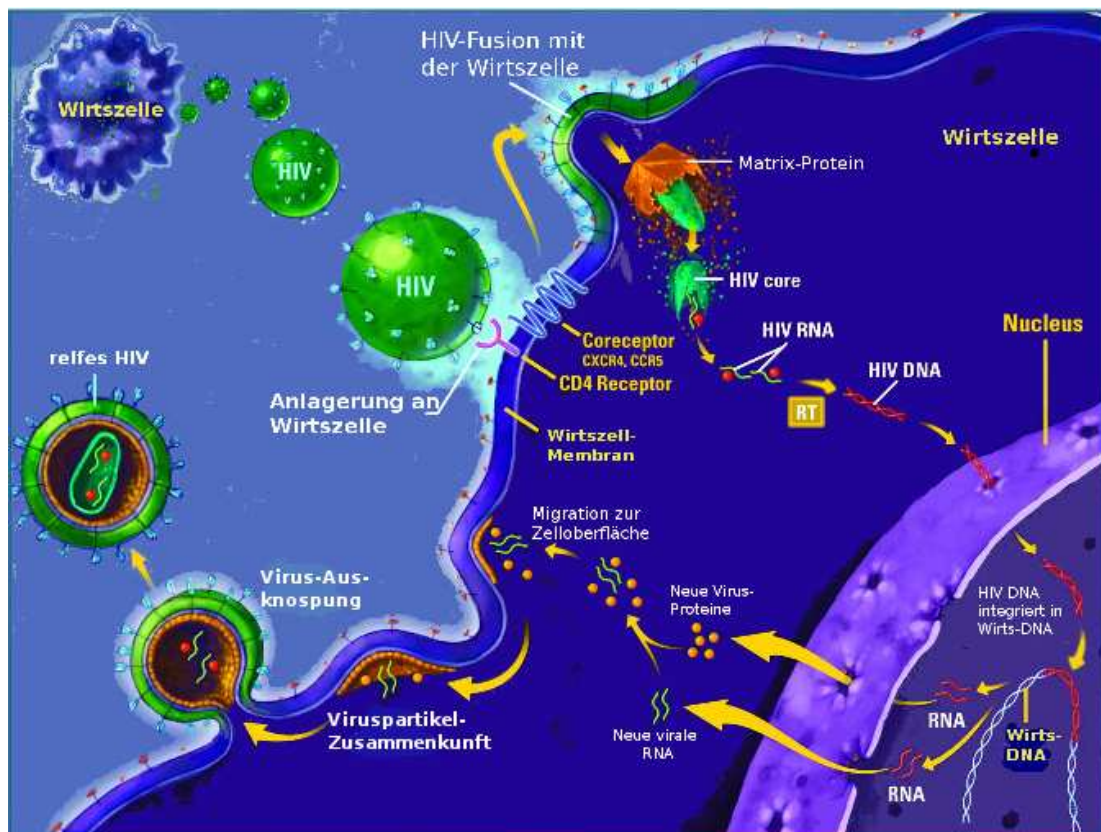


Abbildung 5.3: Lebenszyklus des HIV

(verändert nach: [depts.washington.edu/.../arvr/case2/fig1d.html](https://depts.washington.edu/.../arvr/case2/fig1d.html), Download: 22.5.09).

Aus zelleigenen Nukleotiden wird anschließend ein zweiter DNA-Strang generiert, der komplementär zu ersterem ist. Der nun entstandene Doppelstrang wird durch einen NPC (Nuclear Pore Complex) in den Zellkern geschleust, dort zirkularisiert und in das Genom der Wirtszelle integriert, womit die Integrationsphase abgeschlossen ist. Jetzt existieren zwei Wege: Persistiert die DNA im Chromosom und wird nicht repliziert, kann sie dort zeitlich unbegrenzt liegen, ohne dass dem befallenen Organismus Schaden zugefügt wird oder Gegenmaßnahmen seitens des Immunsystems ergriffen werden.

Diese Latenzphase endet jedoch mit Beginn der Transkription der Wirts-DNA. Über mehrere Zwischenschritte werden die verschiedenen Genprodukte hergestellt: Die *Polymerase II* produziert virale gespleißte und zunächst ungespleißte RNAs, die wiederum später gespleißt und anschließend translatiert werden. Die Genprodukte von *tat*, *rev* und *gag* entstehen: *Tat* sorgt für eine positive Regulation, in deren Folge die Transkriptionsrate um Faktor 1000 gesteigert wird. Das *Rev*-Protein sorgt für den Export mehrerer ungespleißter und gespleißter RNAs aus dem Kern. Im Cytoplasma der Wirtszelle werden *env* und *gag*-Proteine sowie *Gag-Pol*-Proproteine translatiert. Diese drei Genprodukte setzen sich zusammen aus Matrix und Kern-Proteinen (*gag*-Gruppe), Reverse Transkriptase, Protease und Integrase (*pol*-Gruppe) und transmembranen Hüllproteinen *gp120-gp41* (*env*-Gruppe). Alle Virionen werden an die Oberfläche der Wirtszelle gebracht und das Virus wird zusammengesetzt („Assembly“). Das Genom wird in eine kompaktere Form gebracht [135].

Die Membran der Wirtszelle wird beim Vorgang der Ausknospung als neue Virushülle benutzt. Daher besitzen die neuen Viren immer auch Wirtszell-Antigene auf ihrer Oberfläche. Für den Austritt der neuen Virionen ist die Zerstörung der Wirtszelle nicht zwingend. Tatsächlich können unzählige Viren ausknospen, bis die Zelle stirbt.

Mit dem *p55*-Protein wird die Membran entsprechend geschnitten. Außerhalb der Wirtszelle werden die noch vorliegenden Vorläuferpolyproteine durch virale Proteasen in ihre endgültige Form geschnitten. Erst dann liegt das Virion in seiner ausgereiften Form vor und kann seinerseits neue CD4<sup>+</sup>-Zellen infizieren.

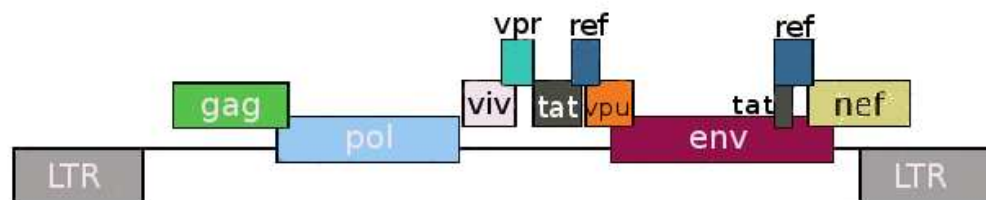


Abbildung 5.4: Überlappendes Genom des HIV (verändert nach: <http://www.bio.davidson.edu/Courses/Molbio/MolStudents/spring2005/koiku/HIVgenome.gif>, Download 19.5.09).

Das HIV verfügt über ein überlappendes Genom (s. Abb. [5.4]), dessen Genprodukte in separaten Schritten gespleißt und translatiert werden müssen. Hierbei wird zwischen frühen und späten Genen unterschieden, die zu wohldefinierten Zeitpunkten ihre Aufgaben übernehmen.



### 5.1.2 Das Enzym Reverse Transkriptase

Für diese Arbeit lag das Augenmerk ausschließlich auf Teilen des Enzyms *Reverse Transkriptase* (RT). Es liegt als Dimer vor und jedes Monomer setzt sich aus einer *p66* und einer *p51*-Untereinheit zusammen. Die beiden Untereinheiten enthalten sowohl eine Polymerase-Domäne, als auch eine *RNaseH*-Domäne und sind zueinander rotiert, so dass alle vorhandenen Polymerase-Unterdomeänen in räumlicher Nähe zueinander liegen. Daraus resultiert die eine katalytisch aktive Stelle im gesamten Protein. Eine einzige Polypeptidkette wird also genutzt, um mindestens zwei verschiedene Funktionen in einem Protein unterzubringen:

Zunächst wird der virale RNA-Strang eingelagert und durch die Polymeraseaktivität ein RNA-DNA-Hybrid generiert. Anschließend verdrehen sich die Untereinheiten ein wenig zueinander und der RNA-Strang wird durch die Nuklease-Untereinheit degradiert. Der noch vorhandene DNA-Strang wird nun durch eine wiederholte Umlagerung der Untereinheiten von der Polymeraseeinheit zu einem doppelsträngigen DNA-Molekül ergänzt.

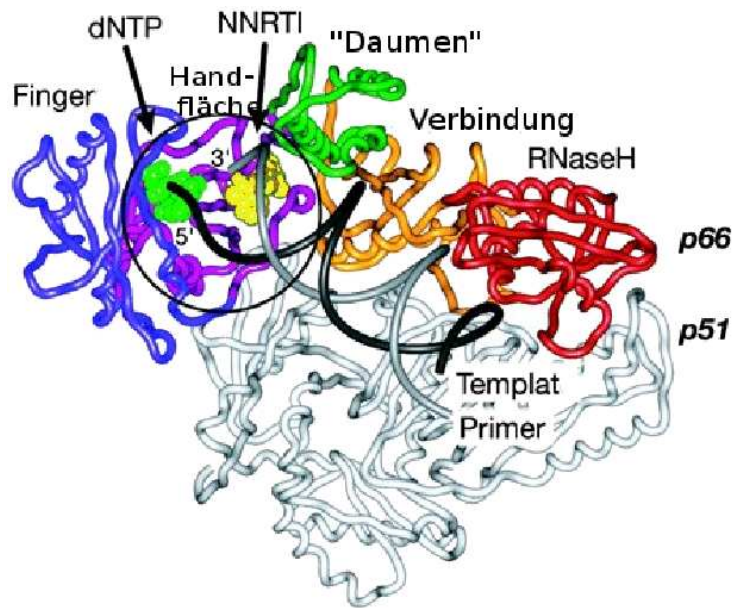


Abbildung 5.5: Reverse Transkriptase mit aktivem Zentrum und Untereinheiten (verändert nach: <http://www.pnas.org/content/101/29/10548/F1.large.jpg>, Download: 20.05.09).

Problematisch ist jedoch, dass der Reversen Transkriptase (RT) verglichen zu anderen Polymerasen - zB. DNA-Polymerase I - die Funktion der Fehlerkor-

rektur fehlt, was zur Folge hat, dass bei der Replikation gehäuft Fehler auftreten. Darauf beruht das bereits beschriebene Phänomen der Antigen-Drift: Treten die fehlerhaften Punktmutationen ausgerechnet im codierenden Abschnitt der Hüllproteine auf, so hat dies unweigerlich Auswirkungen auf den Phänotyp der Oberflächenproteine (Antigene). Es sind allerdings auch Mutationen an anderen Genorten möglich, die aber nur in seltensten Fällen zur Konsequenz haben, dass das Erbmateriale überhaupt nicht verwendbar ist [136].

### 5.1.3 Pharmazeutische Wirkstoffe und ihre Effektivität gegen HIV

Das HI-Virus ist ein Retrovirus. Deswegen wurde davon ausgegangen, dass es einfach sein würde, einen Impfstoff zu entwickeln. Bei anderen Viren wie Influenza und Pocken hatte dies auch funktioniert. Im Jahr 1997 war der damalige US-Präsident Bill Clinton der Ansicht, in zehn Jahren stünde ein Vakzin zur Verfügung [138]. Mehr als zehn Jahre später gibt es keinen massentauglichen Impfstoff. Der einzige Ansatz, der jemals getestet wurde, bestand aus einem Adenovirus, das als Vektor benutzt wurde, um den Impfstoff einzuschleusen. Doch statt vor einer Infektion zu schützen, erhöhte es die Suszeptibilität für eine Infektion in den Testpersonen, die bereits persistierende Antikörper gegen das Adenovirus besaßen [139]. Hinzu kommt, dass das latent aufgebaute Virenreservoir in keinsten Weise beeinflusst wurde. Auch eine Impfung gegen andere Krankheiten, wie z.B. Grippe, kann zur Folge haben, dass die Replikation des HIV aktiviert wird durch die Immunantwort als Folge der Impfung [140], was katastrophale Folgen für den betroffenen Patienten hat.

Die Virus-„Spikes“, also die Hüllproteine sind sehr instabil und können durch rekombinante Techniken nicht hergestellt werden. Derzeit besteht eine kleine Hoffnung, die kreuzreaktiven, neutralisierenden Antikörper aus einigen wenigen infizierten Individuen zu isolieren. Im Tierversuch angewandte Antikörper dieser Art riefen eine sterilisierende Immunität hervor [141, 142]. Im September 2009 wurde weltweit verkündet, dass eine thailändische Langzeitstudie mit einem Kombi-Impfstoff an 16000 Freiwilligen das HIV-Ansteckungsrisiko um 30% senkt, doch es bleibt abzuwarten wie weitere Studien z.B. an Primaten verlaufen, bevor der Impfstoff in weiteren klinischen Studien noch mehr Menschen verabreicht werden kann. Die Idee der sogenannten „bNAbs“ (*bNAbs*: *broad neutralizing antibodies*, breit neutralisierender Antikörper) wurde hier wieder aufgenommen und diese gegen verschiedene Virenstämme angewendet [143, 144].

Gerade wegen des dringenden Bedarfs eines Wirkstoffes hat die FDA ihre Ver-

fahren erheblich beschleunigt: Lagen 1986 zwischen Anmeldung und Zulassung des Wirkstoffes noch durchschnittlich 34 Monate, so waren es 1999 nur noch etwa 12,6 Monate [138].

Einige wenige pharmazeutische Wirkstoffe, die nicht durch eine Impfung, aber in Form von Tabletten appliziert werden können, waren aber dennoch erfolgreich: Im August 1995 wurde *Saquinavir* zugelassen, im Juni 1998 folgte *Efavirenz*. Bei Ersterem handelt es sich um einen *Protease-Hemmer*, beim Zweitgenannten um einen *nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer* (NNRTI/Non-nucleosid reverse transcriptase inhibitor, s. nächster Abschnitt). Es existieren elf Protease-Inhibitoren, welche die Prozessierung der *gag*- und *gag-pol*-Vorläuferproteine [145] hemmen. Eine weitere Wirkstoffklasse bilden die Fusions-Hemmstoffe wie z.B. „Fuzeon“ (Hoffmann-La-Roche). Sie verhindern die Fusion der Viruspartikel mit der Wirtszellmembran.

Direkt auf die RT wirken die Wirkstoffklassen der *NRTIs* und *NNRTIs*. NRTIs (nukleosidale RT-Hemmer) greifen bereits auf Replikationsebene in den Zellzyklus ein, also zu einem frühen Zeitpunkt. Sie imitieren die von der Wirtszelle zur Verfügung gestellten Nukleotide, die drei Phosphat-Reste addiert bekommen, indem sie als Analoga fungieren. Dies hat einen Ketten-Abbruch der proviralen DNA zur Folge [146]. Eine zugehörige Unterklasse bilden die *NtRTIs* (*Nukleotid-RT-Inhibitoren*), die lediglich zwei Phosphorylierungsschritte bis zum Einbau in die DNA brauchen.

Wie bei allen pharmazeutischen Wirkstoffen, besteht immer die Gefahr der Resistenzbildung. Auch das HIV nutzt die Ausbildung sog. „Escape“-Mutanten, um der Vernichtung durch einen potentiellen Wirkstoff zu enttrinnen. Schon bei *in vitro*-Tests bilden sich binnen weniger Replikationszyklen resistente Mutanten aus (s.o.). *In vivo* treten Mutationen vorwiegend dann auf, wenn an den Patienten Monotherapien durchgeführt wurden. Die zeitliche Überwachung der Medikation hat gezeigt, dass vor allem Dreifach-Therapien bestehend aus zwei NRTIs mit einem Protease-Inhibitor oder einem NNRTI die höchste Effizienz besitzen.

Erwartungsgemäß treten die Mutationen in der Bindungstasche auf. Unter anderem haben *Miller et. al.* [147] gezeigt, dass die Hauptmutation in Form von zwei Substitutionen - Y181C und K103N - sowie Kreuz-Resistente insoweit dramatische Folgen haben, dass die Medikation signifikant erhöht werden muss, z.B. um Faktor 1500 im Fall des Efavirenz. In obiger Studie hatten alle getesteten Substanzen - hauptsächlich NNRTIs - Schwierigkeiten, den HIV-Viren entgegen zu treten. Als Folge musste die Dosis erhöht werden. Am effizientesten verhielt sich das *Tivirapin*, ein Vertreter der TIBO-Klasse (s.u.). Den Mutationen irgendwie beizukommen gestaltet sich auch deshalb schwierig, weil



die Mutationen sich stabil verhalten: Selbst, wenn der Mutations-induzierende Wirkstoff abgesetzt wird, bleiben sie bestehen.

### Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) und die Substanzklasse der TIBOs

In dieser Arbeit wurde ein Mitglied aus der Substanzklasse der NNRTIs untersucht. Gemeinsames Strukturmerkmal aller NNRTIs ist mindestens ein aromatischer Ring. Inzwischen liegen mehr als dreißig Klassen vor, wobei speziell *Nevirapin* zu erwähnen ist, da es die Blut-Hirn-Schranke leichter überwinden kann [146, 148]. Abbildung [5.6] zeigt einige NNRTIs und ihren derzeitigen Entwicklungsstand.

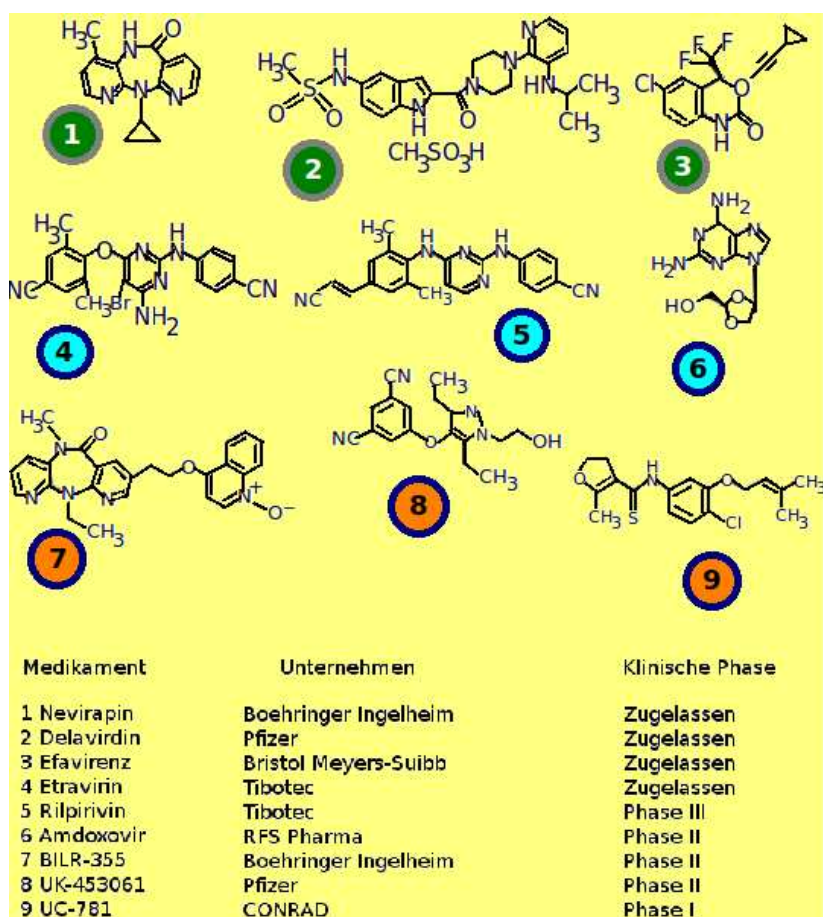


Abbildung 5.6: Ausgewählte NNRTIs mit Unternehmen und Entwicklungsphase (verändert nach: <http://www.journals.prous.com/journals/dof/20073212/html/df321046/images/tab01.gif>, Download: 28.8.09).

Die nicht-nukleosidalen Inhibitoren wirken direkt an der Reversen Transkriptase und haben alle denselben Wirkmechanismus. Sie binden nicht unmittelbar am katalytischen Zentrum, sondern vielmehr an einer hydrophoben Tasche, die im nativen Zustand des Proteins nicht vorhanden ist, sondern erst entsteht, wenn der Inhibitor selbst bindet. Dabei entstehen hydrophobe Kontakte und aromatische Wechselwirkungen durch Seitenketten von Tyr181 und Tyr188. Durch diese neu geschaffene allosterische Bindungsstelle wird das eigentliche aktive Zentrum der RT verzerrt und die Polymerisationsrate gesenkt [147]. Die NNRTIs sind hochspezifisch für HIV-1, inhibieren jedoch HIV-2 und SIV (Simian Immunodeficiency Virus) praktisch nicht. Ausnahmen von dieser Regel sind die Wirkstoffe „Loviride“ und „Delavirdine“. Allerdings liegen die dabei eingesetzten Konzentrationen deutlich über der normalen Konzentration gegen HIV-1. Eine der vielversprechendsten NNRTIs unter den dreißig bekannten, ist die Gruppe der *Tetrahydroimidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)one* (TIBO) [149, 141, 150]: Inzwischen in der Klinischen Phase 1 angekommen, sind sie in der Lage, auch bereits mutierte Stämme wie HIV-1/EHO - Ser102Leu noch zu beeinflussen [137]. Die Aktivität des TIBO verminderte sich hierbei nur leicht. In dieser Studie konnte es als einziges die Viruslast der fünf HIV- und SIV-Mutanten noch senken. Seine Wechselwirkung mit HIV-2 ist zwar nicht so spezifisch, aber immer noch gegeben [151]. Abbildung [5.7] zeigt die beiden in der vorliegenden Arbeit untersuchten TIBO-Varianten, die sich lediglich in der Position des Chlor-Atoms unterscheiden, das einmal an Position 8 und einmal an Position 9 liegt.

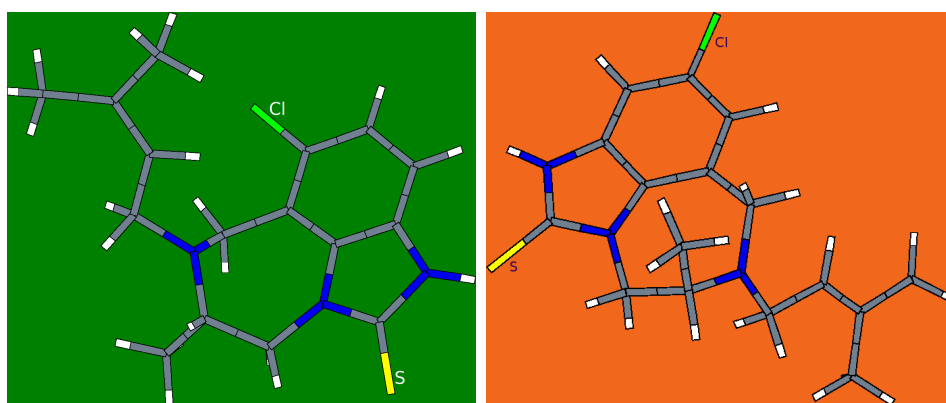


Abbildung 5.7: Li: 8-Cl-TIBO, Re: 9-Cl-TIBO (gelb: Schwefel, grün: Chlor).

Ein neuer Ansatz verfolgt die Strategie der „Knock-Out“-Dosis [150], das heißt, der Wirkstoff wird in Form einer Überdosis gegeben. Der Grund hierfür ist, dass die Halbwertszeit der Wirkstoffe in Blutplasma und virus-infizierten

Zellen nur zwei Tage beträgt. TIBO war bei solchen Experimenten in der Lage, den Virusausbruch mindestens vierzig Tage lang zu verhindern, d.h. es konnten keinerlei Virionenbestandteile im Blut der Patienten nachgewiesen werden. Dennoch bleibt das Problem mit Viren, die sich in der Latenzphase befinden, bestehen: Diese Viren werden von keinem Wirkstoff erfasst, aber so lange sie nicht in den Replikationszyklus eintreten, schaden sie auch dem Wirt nicht.

Wie bereits erwähnt, gibt es verschiedene Derivate der TIBOs. Besonderes Augenmerk soll hier auf den Varianten 8-Cl TIBO (R86183) und 9-Cl-TIBO (R82913) liegen. Pharmakokinetische Studien von *Clumeck et al* haben gezeigt, dass auch 9-Cl-TIBO in Patienten mit Resistenz gegen *Zidovudine* noch wirksam war und schwache Toxizität aufwies [152].

Aus neuen QSAR-Studien (Quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehung) [153] geht hervor, dass die Gesamtwechselwirkungen durch mehrere Aminosäuren stabilisiert werden, unter anderem auch durch zwei Tyrosine an den Stellen 181 und 188. Eine Mutation von Tyrosin 181 zu Cystein senkt die Stabilität der Bindungstasche. Die Docking-Studien setzen aber voraus, dass das Modell starr ist.

Aus ONIOM-Rechnungen (ONIOM: Die Gesamtenergie eines Systems wird durch mehrere voneinander unabhängige Rechnung schichtweise ermittelt (inkrementartig)) von 2005 [154] ist bekannt, dass die Unterschiede zwischen mutierter Tyr181Cys - Bindungstasche und der Bindungstasche der Wildtyp-Variante kleiner sind als angenommen: So fügt sich TIBO in beide Bindungstaschen nahezu identisch ein und auch an den Aminosäure-Kontakten ändert sich nicht viel. Die Affinität zur Wildtyp-Struktur ist aber dennoch höher. Daraus wurde von den Autoren von [155] geschlossen, dass die Mutation der Seitenkette zu einem Verlust der stabilisierenden Wechselwirkung führt. Weitere Monte-Carlo-Analysen bestätigen, dass sich TIBO zur Wildtyp-Struktur 500mal affiner verhält als zur mutierten Variante.

Die Wechselwirkungen sind größtenteils hydrophober Art. Eine polare Wechselwirkung besteht jedoch zwischen dem Imidazolon-Ring des TIBO und dem Carbonyl-Sauerstoff des Lysin101. Das Gesamtvolumen der Bindungstasche beträgt  $700 \text{ \AA}^3$ , das TIBO nimmt davon  $250 \text{ \AA}^3$  ein. Vergleicht man die beiden Derivate 8-Cl- und 9-Cl-TIBO in ihrer Wirksamkeit, so ist die 8-Cl-Variante zehnmal effektiver [156].

Die Mutation des Tyrosins an Stelle 181 zu einem Cystein (im Folgenden als „Tyr181Cys“ abgekürzt) war eine der ersten, die im Zusammenhang mit NNR-TIs beobachtet wurde. Gemeinsam mit einer weiteren Mutation Lys103Asn

(Asparagin) ist sie die am häufigsten Auftretende. Verglichen zu NNRTIs der ersten Generation haben die NNRTIs der zweiten Generation bessere Chancen, der Mutation auszuweichen und weiterhin wirksam zu sein, da sie strukturell flexibler sind und Kontakte zu anderen Aminosäure-Seitenketten aufbauen können. In einer weiteren Studie von *Das et. al.* wurde überdies beobachtet, dass trotz der Tyr181Cys-Mutation die Kontakte zum Lys101 praktisch unbeeinflusst bleiben, jedoch das Volumen der Tasche größer wird [157].

### Vorstellung der Strukturen

Die in der hier vorliegenden Analyse verwendeten Strukturen entstammen den in der *Protein Data Bank* eingelagerten Röntgenstrukturdaten aus *1HNV*, *1UWB* und *1REV*. Abbildung [5.8] zeigt die Bindungstasche mit dem eingebetteten 8-Cl-TIBO bzw. 9-Cl-TIBO. In rot hervorgehoben sind die für diese Arbeit relevanten Aminosäuren, die in der sog. Wildtyp-Struktur (*W*) vorliegen.

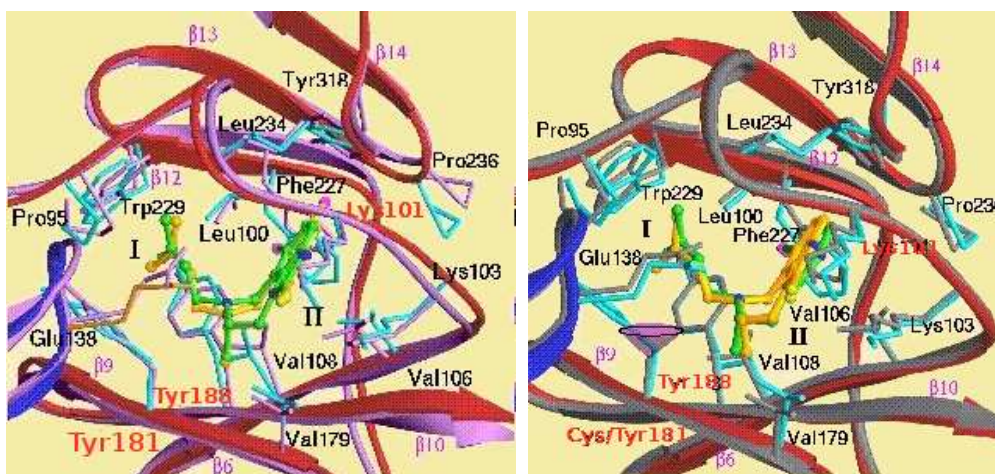


Abbildung 5.8: Li: 8-Cl-TIBO (rot-cyan: Protein-/Seitenketten-Schleifen; grün: Inhibitor) und 9-Cl-TIBO (lila: Protein-Schleife; gelb: Inhibitor) im Wildtyp, Re: 8-Cl-Tibo in mutierter RT (rot-cyan: Protein und Seitenketten; gelb: Inhibitor) (verändert nach: [www.cabm.rutgers.edu/~kaylan/RT-imgs/tibo-comp.html](http://www.cabm.rutgers.edu/~kaylan/RT-imgs/tibo-comp.html), Download 12.5.09).

Die gezeigten Strukturen sind starr und werden unverändert belassen. Das Gesamtsystem ist aber viel zu groß, um mit irgendeiner quantenchemischen Methode Erfolg zu haben. Zudem sei hier noch angemerkt, dass keine

molekulardynamischen Simulationen durchgeführt wurden. Lösungsmittelfekte werden also auch hier nicht berücksichtigt.

Um einen geeigneten Ansatz zu finden, wurden drei bestimmte Aminosäuren ausgewählt: Tyrosin181, Tyrosin188 und Lysin101. Außerdem musste noch die interessierende Mutation Tyr181Cys berücksichtigt werden, die auch Einfluss auf die beiden anderen Aminosäuren nehmen sollte. Die beiden Tyrosine erzeugen innerhalb der allosterischen Bindungstasche eine Art hydrophoben Kern. Auch andere Aminosäuren, wie z.B. Valin106, Valin 108, Phenylalanin227 und Tryptophan229 sind an hydrophoben Wechselwirkungen beteiligt, während Valin179 zusätzlich zum Lysin101 Wasserstoffbrücken zum NNRTI aufbaut (näheres in [153]).

Aus jeder Struktur wurden die drei genannten Aminosäuren und auch das jeweilige TIBO extrahiert. Der in der Abbildung gezeigte Rest der Proteinkette wurde also verworfen. So ergeben sich drei Untergruppen (siehe Tabelle [5.1]): Die mit „M“, bezeichneten Fälle stammen demnach alle aus der selben mutierten Struktur, die mit „W“ versehenen aus der Wildtyp-Variante und die verbleibenden drei Modelle aus der Struktur mit R82813 (9-Cl-TIBO) in der Bindungsstelle der Reversen Transkriptase aus der Wildtypstruktur.

|          |                 |
|----------|-----------------|
| Gruppe 1 | 8Cl-TIBO-M-K101 |
|          | 8Cl-TIBO-W-K101 |
|          | 9Cl-TIBO-K101   |
| Gruppe 2 | 8Cl-TIBO-M-Y181 |
|          | 8Cl-TIBO-W-Y181 |
|          | 9Cl-TIBO-Y181   |
| Gruppe 3 | 8Cl-TIBO-M-Y188 |
|          | 8Cl-TIBO-W-Y188 |
|          | 9Cl-TIBO-Y188   |

Tabelle 5.1: Aufteilung der neun behandelten System in drei Untergruppen.

Mittels MOLDEN wurden H-Atome angefügt und ihre Positionen auf HF/3-21G-Niveau optimiert. GAUSSIAN03 [55] wurde dazu verwendet. Die in dieser Arbeit zugrunde liegenden Strukturen wurden von *Galembeck et. al.* [158] in dieser Form zur Verfügung gestellt und nicht mehr weiter bearbeitet. In einer Studie konnten *Galembeck et. al.* die bereits bekannten Kontakte des TIBO zu den Aminosäuren Lysin101, Tyrosin181 und Tyrosin188 bestätigen [158]. Es ist wichtig, hier zu erwähnen, dass die Berechnungen einem bestimmten Schema folgen: Um den Dimer-Ansatz von DFT-SAPT umzusetzen, wurden die Geometrien so angelegt, dass stets eines der beiden TIBO-Derivate mit ei-



ner Aminosäure kombiniert wurde, d.h. man erhält neun verschiedene Systeme von Typ  $AB$  (siehe Tabelle [5.1] mit Gruppeneinteilung).

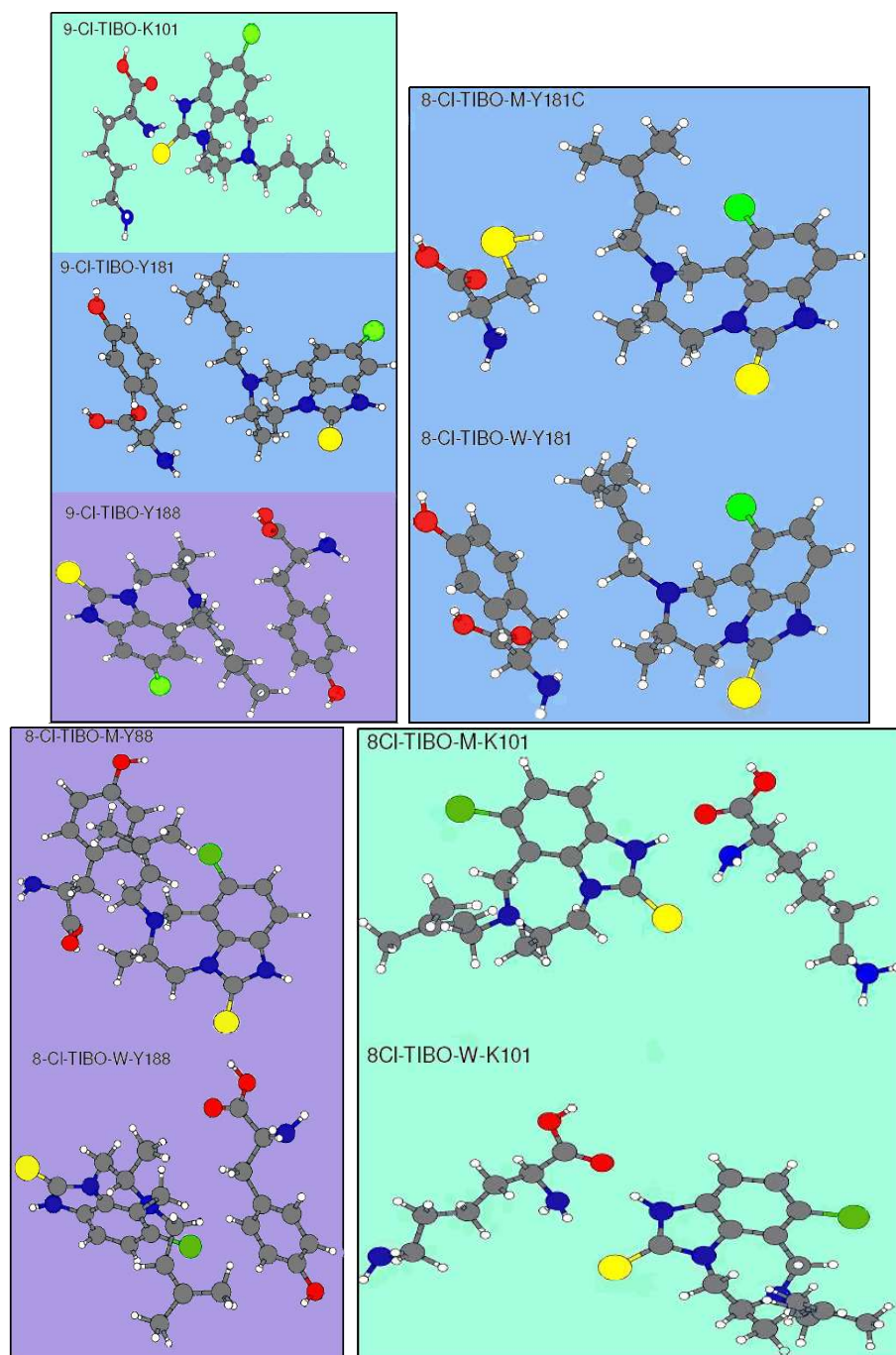


Abbildung 5.9: Die verwendeten TIBO-Strukturen (Strukturen mit gleicher Hintergrundfarbe gehören zu einer Gruppe, Vgl. Tab. [5.1]).

## 5.2 Ergebnisse für die Wechselwirkungen von TIBO mit verschiedenen Aminosäuren

### 5.2.1 Einführung

Methodisch wurden alle neun System identischen Prozeduren unterworfen. Zu diesem Zweck wurden die gegebenen Strukturen mit DFT-SAPT(PBE0) und dem supermolekularen Ansatz (Hartree-Fock, Møller-Plesset, SCS-MP2) analysiert. Sowohl aVDZ-, als auch aVTZ-Basissatzniveau wurde zur Berechnung benutzt. Das Verfahren der asymptotischen Korrektur wurde nur für zwei speziell gewählte Systeme exemplarisch durchgeführt, um etwaige gravierende Effekte auf bestimmte Energiebeiträge zu verdeutlichen.

Eine Schwierigkeit liegt darin, diese neun Systeme direkt miteinander zu vergleichen. Da dies nicht zulässig ist, wurden die Systeme in die drei bereits genannten Gruppen (s. Tab. [5.1]) aufgeteilt, wo das TIBO mit einer ausgewählten Aminosäure in Wechselwirkung tritt.

Im Rahmen dieser Diskussion wird nur auf die Resultate eingegangen, die auf aVTZ-Niveau erhalten wurden, da die höhere Qualität des Basissatzes gewährleistet ist. Die mit aVDZ-Basissatzniveau berechneten Gesamtenergien und Energiebeiträge zeigten keinerlei Besonderheiten.

Noch eine Anmerkung zu den Buchstaben *W*, *M*, *K*, *C* und *Y*: *W* und *M* bedeuten entweder „Wildtyp“, also die in der Natur vorliegende Variante, oder „Mutante“. Die verbleibenden bezeichnen die Aminosäuren im Einbuchstaben-code. *K* steht für Lysin, *C* für Cystein, *Y* für Tyrosin. Die Zahl dahinter gibt die Position innerhalb der Aminosäuresequenz an. Ein Beispiel: *M-Y181C* heißt, dass eine Mutante vorliegt, bei der an Position 181 das Tyrosin gegen ein Cystein ausgetauscht wurde.

### 5.2.2 Gruppe 1: 8-Cl-TIBO-M-K101/W-K101 und 9-Cl-TIBO-K-101

Diesen drei Strukturen ist gemeinsam, dass sich die Aminosäure neben dem TIBO befindet. Die lineare Seitenkette liegt in einer Ebene mit dem Dreiring-System, zeigt aber von ihm weg. In unmittelbarer Nähe befindet sich lediglich die Carbonyl- und die Aminogruppe des Lysins. Dies ist auch von entscheidender Wichtigkeit für die Wechselwirkungen: In den bereits zitierten Studien und Kristallstrukturen wurde mehrfach beschrieben, dass der einzige polare Kontakt des TIBO zu genau dieser Aminosäure besteht, während alle anderen Wechselwirkungen hydrophober Art sind.

Die Wechselwirkungsenergien zeigt die Tabelle [5.2].

| SYSTEM           | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}(PBE0)$ |
|------------------|-----------------|---------------------|------------------------|
| 8-Cl-TIBO-M-K101 | -53.89          | -46.20              | -47.41                 |
| 8-Cl-TIBO-W-K101 | -48.35          | -41.12              | -42.72                 |
| 9-Cl-TIBO-K101   | -53.08          | -44.77              | -47.37                 |

Tabelle 5.2: Vergleich der Wechselwirkungsenergien für Gruppe 1 erhalten mit verschiedenen Methoden in kJ/mol (aVTZ).

MP2 und SCS-MP2 liegen betragsweise im Mittel um ca. 7 kJ/mol auseinander. Bei den bisher betrachteten Stapel-Wechselwirkungen war diese Differenz bei ca. 27 kJ/mol angesiedelt. Die Erklärung dafür, dass die Wechselwirkungsenergien hier nicht so stark voneinander abweichen, ist in den wechselwirkenden Strukturen zu suchen: Hier handelt es sich nicht um  $\pi - \pi$ -Wechselwirkungen. Mit der Beschreibung selbiger hat MP2 Probleme, wie gezeigt, aber bei dem hier betrachteten System sind andere Arten der Wechselwirkung relevant. Der Energieunterschied zwischen SCS-MP2 und DFT-SAPT(PBE0) beträgt betragsweise 1.8 kJ/mol.

Erstaunlicherweise liegen die Energien der mutierten Struktur und des 9-Cl-TIBO-Derivats sehr nahe beieinander. Vergleicht man die Lage der beiden TIBO-Strukturen, wird deutlich, dass sie sich auf beinahe identische Weise in die Protein-Tasche einfügen. Dies passt ebenfalls zu der Beobachtung, dass die Kontakte des Lysins weniger beeinflusst werden, wenn die Mutation an anderer Stelle passiert.

Anzumerken wäre an dieser Stelle noch, dass das Chlor-Atom an Position 8 bzw. 9 überhaupt keine Wechselwirkung mit der Lysin-Seitenkette hat. Es liegt auf der anderen Seite in einer Entfernung von etwa 10 Å.



Wenn es also hier nicht um Stapelwechselwirkungen geht, was macht die Wechselwirkung dann hier genau aus und wie macht sie sich in den mit DFT-SAPT(PBE0) ermittelten Einzelbeiträgen bemerkbar?

In Abb. [5.10] sind die Beiträge gezeigt:

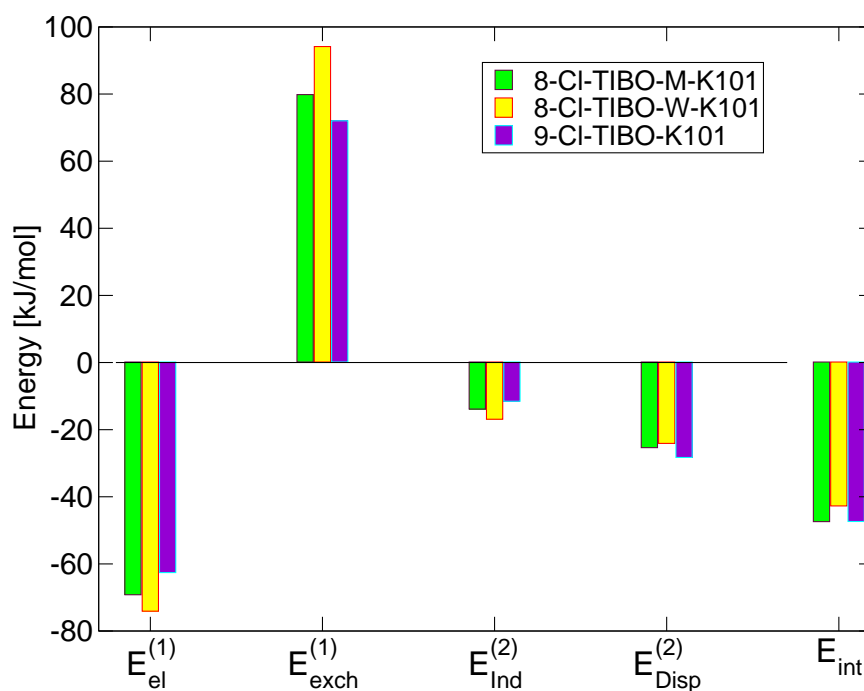


Abbildung 5.10: Energiebeiträge für Gruppe 1 erhalten mit DFT-SAPT(PBE0) in kJ/mol (aVTZ).

Der hohe Austauschbeitrag, der für die 8-Cl-TIBO-Wildtypstruktur einen maximalen Wert annimmt sowie der ebenfalls sehr hohe Elektrostatik-Beitrag deuten auf Wasserstoffbrücken hin. Diese werden bei näherer Betrachtung der Strukturen auch gefunden: Die Abbildung [5.11] auf der nächsten Seite zeigt ausschnittsweise den Teil der Struktur, an der sich diese H-Brücken befinden. Zudem sind in der Graphik die Wertebereiche der Längen dieser Wasserstoffbrücken angegeben. In der mutierten 8-Cl-TIBO-Struktur existiert eine Wasserstoffbrücke von N10-H45 zu O4 mit 1.81 Å und eine weitere von N1-H32 zu S13 mit einer Distanz von 2.85 Å. In der Wildtypstruktur sind die beiden H-Brücken an der selben Stelle 1.67 Å und 3.07 Å lang. Die analogen Kontakte in der 9-Cl-TIBO-Struktur haben folgende Längen: N10-H45 - - - O4 1.91 Å und N1-H32 - - - S13 2.51 Å.

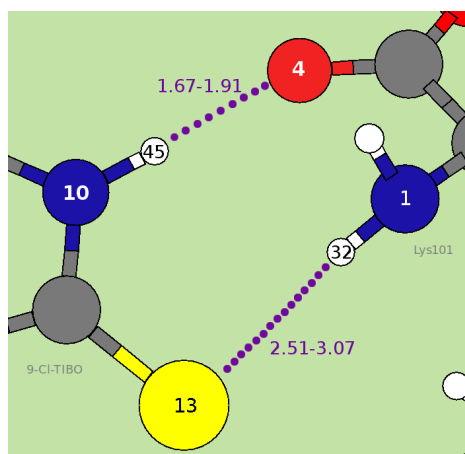


Abbildung 5.11: Lage der beiden Wasserstoffbrücken zwischen 8/9-Cl-TIBO und Lysin101 (Abstände in Å).

Tatsächlich entspricht die Reihenfolge der Wasserstoffbrücken ausgehend von der kürzesten zur längsten dem Trend im Austauschbeitrag  $E_{exch}^{(1)}$  (s. Tab. [5.3]):

| SYSTEM           | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{Disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
|------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|---------------|
| 8-Cl-TIBO-M-K101 | -69.20         | 79.83            | -39.12          | 25.26                | -32.36           | -11.82        |
| 8-Cl-TIBO-W-K101 | -74.09         | 94.16            | -43.24          | 26.35                | -31.09           | -14.81        |
| 9-Cl-TIBO-K101   | -62.60         | 72.03            | -36.71          | 25.17                | -35.29           | -9.97         |

Tabelle 5.3: Energiebeiträge für Gruppe 1 erhalten mit DFT-SAPT(PBE0) in kJ/mol (aVTZ).

Die Elektrostatikenergie wie auch der Austausch-Anteil  $E_{exch}^{(1)}$  zeigen den gleichen Trend. Summiert man diese beiden Beiträge auf, so ergeben sich für alle drei Fälle ca. +20 kJ/mol. Die restlichen Beiträge verändern sich vergleichsweise nur wenig.

### 5.2.3 Gruppe 2: 8-Cl-TIBO-M-Y181/W-Y181 und 9-Cl-TIBO-Y-181

Etwas weiter entfernt vom Lysin101 befindet sich die Aminosäure Tyrosin an Position 181. Die Aminosäure besitzt einen aromatischen Rest in Form eines Benzolringes, an dem sich eine Hydroxy-Gruppe in *para*-Stellung befindet (siehe Abbildung [5.12], links). Dort tritt die eigentliche Veränderung, eine Punkt-

mutation, ein, welche Tyrosin durch ein Cytosin ersetzt. Der aromatische Rest wird durch eine aliphatische Seitenkette mit Thiolgruppe ersetzt.

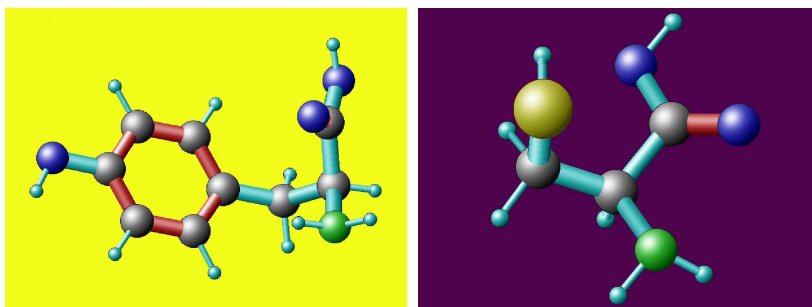


Abbildung 5.12: Li: Tyrosin, Re: Cystein.

Die Wechselwirkungsenergien der Systeme der Gruppe 2 zeigt Tabelle [5.4]:

| SYSTEM           | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}(PBE0)$ |
|------------------|-----------------|---------------------|------------------------|
| 8-Cl-TIBO-M-Y181 | -10.97          | -6.53               | -8.58                  |
| 8-Cl-TIBO-W-Y181 | -5.98           | 3.65                | -0.10                  |
| 9-Cl-TIBO-Y181   | -19.80          | -9.81               | -13.02                 |

Tabelle 5.4: Vergleich der Wechselwirkungsenergien für Gruppe 2 erhalten mit verschiedenen Methoden in kJ/mol (aVTZ).

Zwischen MP2 und SCS-MP2 beträgt die Energiedifferenz im ersten Fall nur 4.4 kJ/mol. Für die verbleibenden Fälle liegt die Differenz vom Betrag her hingegen bei fast 10 kJ/mol. Dies macht auch Sinn, da bei der 8-Cl-TIBO-Wildtyp-Struktur und der Wechselwirkung des Tyrosins mit dem 9-Cl-TIBO die Möglichkeit der  $\pi - \pi$ -Wechselwirkung bestehen. Wenn die Aminosäure jedoch mutationsbedingt von einem aromatischen Rest in eine aliphatischen Kette übergeht, geht das  $\pi$ -System verloren. Die MP2-Wechselwirkungsenergie liegt dadurch näher bei den mit anderen Methoden berechneten Energien. Es fällt deutlich auf, dass die Gesamtenergie der 8-Cl-TIBO-Wildtypstruktur nur noch ganz schwach negativ ausfällt. SCS-MP2 verhält sich mit +3.65 kJ/mol sogar leicht repulsiv. Die Differenz zwischen DFT-SAPT und SCS-MP2 liegt bei betragsweise 3.5 kJ/mol, hat sich also gegenüber den bisher gezeigten Resultaten nicht signifikant geändert. Die Wechselwirkung der 9-Cl-Variante mit dem Tyrosin181 zeigt die vom Betrag her größte Gesamtenergie. Nun wird man erwarten, dass sich auch in den einzelnen Beiträgen zur Wechselwirkung signifikante Veränderungen zeigen. Dies kann bestätigt werden, wie

das Diagramm in Abb. [5.13] zeigt.

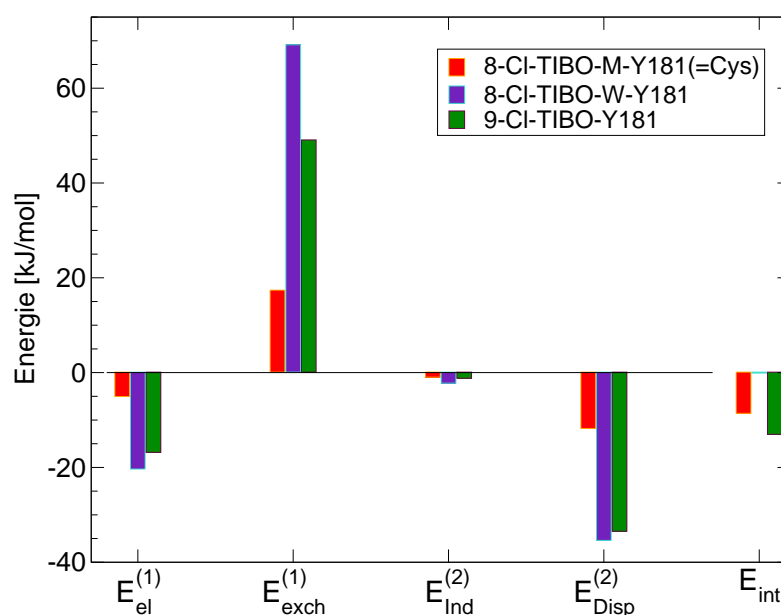


Abbildung 5.13: Energiebeiträge für die Gruppe 2 erhalten mit DFT-SAPT(PBE0) in kJ/mol (aVTZ).

Die violetten und roten Balken zeigen eindrucksvoll, wie vor allem die Dispersionsenergie betragsweise durch die Substitution des Tyrosins durch Cystein stark verkleinert wird. Die Erklärung hierfür liegt darin, dass die Wechselwirkungen zwischen dem TIBO und der aromatischen Seitenkette verschwinden. Zwar wird nach wie vor eine Dispersionsenergie von -11.78 kJ/mol beobachtet, aber verglichen zu -35.39 kJ/mol bei der 8-Cl-Wildtypstruktur ist diese immerhin um mehr als 50% gesunken. Auch alle anderen Beiträge sind verglichen mit der Wildtyp-Struktur deutlich kleiner. Ebenfalls auffällig verhält sich der Austauschbeitrag der Wildtyp-Variante, der mit fast +70 kJ/mol vom Betrag her fast doppelt so hoch ist wie die Dispersionsenergie. Dies hat Auswirkungen auf die Gesamtwechselwirkungsenergie, welche bei nur -0.10 kJ/mol liegt. Die Wechselwirkungsbeiträge der 9-Cl-Variante des TIBOs liegen zwischen den beiden Extremen. So ist hier die Kompensation der einzelnen Wechselwirkungsbeiträge nicht so stark. Das hat zur Folge, dass die Gesamtwechselwirkungsenergie vom Betrag her am größten ist. Wasserstoffbrücken sind nicht zu verzeichnen.

| SYSTEM           | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{Disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
|------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|---------------|
| 8-Cl-TIBO-M-Y181 | -5.04          | 17.39            | -4.34           | 3.39                 | -18.78           | -1.19         |
| 8-Cl-TIBO-W-Y181 | -20.34         | 69.15            | -18.84          | 16.61                | -42.39           | -4.30         |
| 9-Cl-TIBO-Y181   | -16.81         | 49.09            | -14.77          | 13.59                | -40.45           | -3.66         |

Tabelle 5.5: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(PBE0) in kJ/mol (aVTZ).

Zwischen H38 und H56 bzw. H38 und H53 betragen die Abstände allerdings nur 1.89 Å und 1.99 Å (s. Abb. [5.14]). Es tritt hier offenbar das Phänomen der Repulsion auf, denn diese Atome kommen sich untereinander zu nahe (Abb. [5.14], links). Dies bedingt auch den hohen Austausch-Beitrag der Wildtyp-Struktur, der sich wiederum auf die Gesamtenergie auswirkt. In der Struktur mit dem 9-Cl-Derivat sind keine Repulsionseffekte feststellbar. Die entsprechenden H-Atome sind mehr als 2.2 Å voneinander entfernt.

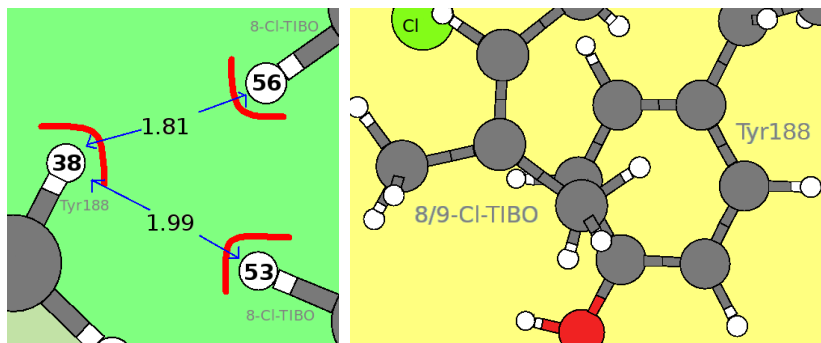


Abbildung 5.14: Links: Ausschnitt aus der Wildtyp-Struktur 8-Cl-TIBO-W-Y181 mit den repulsiven Wasserstoffkontakten (Abstände in Å). Rechts: Exemplarischer Ausschnitt aus der Struktur von 8-Cl-TIBO mit Tyrosin181 zur Demonstration der CH- $\pi$ -Wechselwirkung.

Die aromatische Seitenkette des Tyrosin181 liegt in allen Anordnungen aus dieser Gruppe von Strukturen gegenüber der Methyl-Gruppe der TIBO-Seitenkette. In beiden Fällen kann man die auffälligsten Kontakte als CH- $\pi$ -Kontakte klassifizieren (Abb. [5.14], rechts).

### 5.2.4 Gruppe 3: 8-Cl-TIBO-M-Y188/W-Y188 und 9-Cl-TIBO-Y-188

Wandert man an der Proteinkette ein kleines Stück weiter, so erreicht man Position 188. Auch an dieser befindet sich ein Tyrosin. Ähnlich wie schon beim vorhergehenden System kommen sich die Aminosäure und das TIBO sehr nahe. Die H-Atome 41 und 49 haben eine Distanz von nur noch 1.93 Å im 8-Cl-TIBO-Wildtyp. In der zugehörigen Struktur der Mutante ist derselbe Abstand sogar noch kleiner: 1.65 Å. Bei diesem Arrangement tritt auch das Chlor-Atom erstmals in Wechselwirkung mit der Aminosäure, die praktisch auf der anderen Seite vom TIBO liegt. Seine nächsten Abstände liegen bei 2.67 Å (WT) und 2.69 Å (M) zu H41 (s. Abb. [5.16]). Im 9-Cl-TIBO-Derivat sind diese Wechselwirkungen erst gar nicht gegeben: Durch die Verschiebung des Chlor-Atoms zur Position 9 ist es in zu weite Ferne gerückt, um überhaupt signifikante Wechselwirkungen aufzubauen. Was noch auftritt, ist die CH- $\pi$ -Wechselwirkung zwischen dem Ring des Tyrosin188 und der Seitenkette des TIBO.

Eine derartige Verkürzung der Abstände sollte sich in den Wechselwirkungsenergien bemerkbar machen.

| SYSTEM           | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{DFT-SAPT}(PBE0)$ |
|------------------|-----------------|---------------------|----------------------------|
| 8-Cl-TIBO-M-Y188 | 2.05            | 25.34               | 17.83                      |
| 8-Cl-TIBO-W-Y188 | -23.50          | -7.03               | -11.90                     |
| 9-Cl-TIBO-Y188   | -30.21          | -20.11              | -21.75                     |

Tabelle 5.6: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden in kJ/mol (aVTZ).

Tabelle [5.6] gibt bereits einen Vorgeschmack auf die DFT-SAPT(PBE0)-Einzelbeiträge, denn: MP2 verhält sich bei einem Vergleich mit den Wechselwirkungsenergien von SCS-MP2 nicht so konstant wie bisher. Die Energiedifferenzen betragen vom Betrag her 23.3 kJ/mol, 16.5 kJ/mol und 10.1 kJ/mol. Genauso verhält es sich mit dem Energieunterschied zwischen SCS-MP2 und DFT-SAPT: Was sich bis jetzt recht konstant um einen bestimmten Betrag voneinander unterschied, variiert nun genauso um 7.5 kJ/mol, 4.9 kJ/mol und 1.6 kJ/mol. Ein echter Trend ist also nicht beobachtbar. Vielleicht zeigen aber die DFT-SAPT-Einzelbeiträge Besonderheiten, welche diese doch signifikanten Unterschiede erklären könnten.

Abbildung [5.15] zeigt die Verteilung der Energiebeiträge:

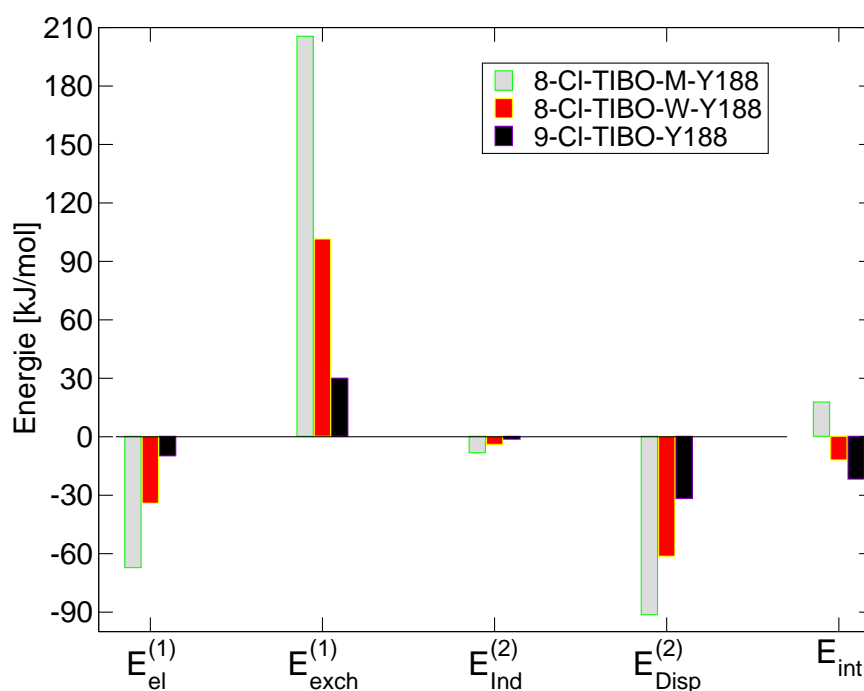


Abbildung 5.15: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(PBE0) in kJ/mol (aVTZ).

Was augenblicklich ins Auge fällt, ist der Austauschbeitrag für 8-Cl-TIBO in Wechselwirkung mit Tyrosin188 aus der mutierten Struktur, der mit 206 kJ/mol ein Maximum annimmt. Zurückzuführen ist dies jedoch auf die räumliche Nähe der beiden oben genannten H-Atome H41 und H49. Auch hier setzt Repulsion ein, die jedoch noch deutlich stärker ausfällt als bei der Wechselwirkung des TIBO mit Tyrosin 181.

Dennoch besitzt 8-Cl-TIBO-M-Y188 mit 17.83 kJ/mol als einzige der neun Strukturen eine stark repulsive Wechselwirkungsenergie. Zurückzuführen ist dies ganz klar auf die große Austausch-Energie, hervorgerufen durch die zu starke Nähe von Aminosäure und TIBO. Keiner der anderen Beiträge ist betragsweise ausreichend groß genug, um den Austauschbeitrag auch nur ansatzweise zu kompensieren.



Die zur Repulsion führenden Atome seien in Abb. [5.16] ausschnittsweise dargestellt:

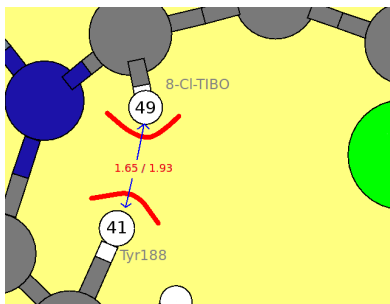


Abbildung 5.16: Exemplarischer Ausschnitt aus der M-Struktur von 8-Cl-TIBO mit Tyr188. H41 und H49 haben stark repulsive Effekte (Abstände in Å).

In der Wildtypstruktur mit Tyrosin188 sind die Kontakte insoweit weniger stark ausgeprägt, als dass die beiden Systeme deutlich weiter voneinander entfernt liegen. Alle Beiträge sind hier um fast 50% gefallen. Insgesamt ergibt sich eine leicht negative Wechselwirkungsenergie für dieses System von -7.12 kJ/mol.

Die starke Dispersions-Energie lässt sich durch mehrere CH- $\pi$ -Wechselwirkungen erklären, denn von der TIBO-Seitenkette stehen drei H-Atome über dem aromatischen Ring, zwei davon stammen von der Methyl-Gruppe, das dritte H-Atom befindet sich in der TIBO-Seitenkette. Dies sind mehr Kontakte als bisher.

Vergleicht man die Energiebeiträge des 9-Cl-Derivates mit denen des 8-Cl-Derivates, so wird sofort augenscheinlich, wie klein sie sind. Die andersartige Orientierung der Aminosäure und dem Wirkstoff zueinander beeinflusst, wie erwartet, die einzelnen Beiträge. Auch tritt keine Repulsion auf und die kompensatorischen Effekte sind nicht so stark, so dass insgesamt auch voneinander stark verschiedene Gesamtenergien resultieren (Vgl. Tab.[5.6]).

| SYSTEM           | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{Disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
|------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|---------------|
| 8-Cl-TIBO-M-Y188 | -67.17         | 205.55           | -66.95          | 58.73                | -98.33           | -14.01        |
| 8-Cl-TIBO-W-Y188 | -34.08         | 101.50           | -30.24          | 26.34                | -68.30           | -7.12         |
| 9-Cl-TIBO-Y188   | -9.81          | 30.08            | -8.16           | 6.89                 | -38.73           | -1.99         |

Tabelle 5.7: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(PBE0) in kJ/mol (aVTZ).

### Basissatz-Extrapolation für die Dispersionsbeiträge aus DFT-SAPT(PBE0)

Wie schon in den vorhergehenden Kapiteln wurde eine Basissatz-Extrapolation nach Formel [2.58] für die Summe aus  $E_{disp}^{(2)}$  und  $E_{exch-disp}^{(2)}$  durchgeführt.

| System           | $E_{Disp}^{(2)}(DZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(TZ)$ | $E_{Disp}^{(2)}(extrapol.)$ | $E_{extrapol}^{SAPT}$ |
|------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 8-Cl-TIBO-M-K101 | -29.71               | -32.36               | -33.48                      | -48.52                |
| 8-Cl-TIBO-M-Y181 | -17.84               | -18.78               | -19.18                      | -8.98                 |
| 8-Cl-TIBO-M-Y188 | -88.49               | -98.33               | -102.47                     | 13.69                 |
| 8-Cl-TIBO-W-K101 | -28.48               | -31.09               | -32.19                      | -43.82                |
| 8-Cl-TIBO-W-Y181 | -38.14               | -42.39               | -44.18                      | -1.89                 |
| 8-Cl-TIBO-W-Y188 | -61.54               | -68.30               | -71.15                      | -14.75                |
| 9-Cl-TIBO-K101   | -32.52               | -35.29               | -36.46                      | -48.54                |
| 9-Cl-TIBO-Y181   | -38.09               | -40.45               | -41.44                      | -14.01                |
| 9-Cl-TIBO-Y188   | -37.11               | -38.73               | -39.41                      | -22.43                |

Tabelle 5.8: CBS-Extrapolation des Dispersionsbeitrages in kJ/mol.

Die Gesamtwechselwirkungsenergien sinken durch die Extrapolation um ca. 1-2 kJ/mol, nur bei zwei Systemen senkt sich die Energie um 3 kJ/mol (8-Cl-TIBO-W-Y188) bzw. 4 kJ/mol (8-Cl-TIBO-M-Y188). Die Veränderungen der Dispersionsenergien sind bei Gruppe 1 nur geringfügig, bei Gruppe 2 waren sie um einiges gravierender durch die Mutation. Bei Gruppe 3 hingegen sanken sie betragsweise am stärksten ab.

### 5.2.5 DFT-SAPT-Berechnungen mit LPBE0AC

Zwei Systeme wurden als Beispiel ausgewählt, um die obigen Rechnungen mit dem LPBE0AC-Funktional durchzuführen. Tabelle [5.9] zeigt die berechneten asymptotischen Korrekturen, die für 8-Cl-TIBO und das 9-Cl-Derivat im übrigen nicht identisch sind.

| System    | $E_{HOMO}$ | IP     | Asymp. Korr. |
|-----------|------------|--------|--------------|
| 8Cl-TIBO  | -0.2168    | 0.2629 | 0.0461       |
| M-K101    | -0.2479    | 0.3094 | 0.0615       |
| 9-Cl-TIBO | -0.2108    | 0.2589 | 0.0485       |
| W-Y188    | -0.2395    | 0.2970 | 0.0575       |

Tabelle 5.9: Ionisationspotentiale, HOMO-Energien und daraus resultierende asymptotische Korrekturen in Hartree (aVTZ).

### Ergebnisse für 8-Cl-TIBO in Wechselwirkung mit Lysin101

Die Gesamtwechselwirkungsenergie hat sich bei 8-Cl-TIBO-M-K101 verglichen mit PBE0 um 2.47 kJ/mol abgesenkt. Das Diagramm in Abb. [5.17] zeigt die Energiebeiträge beider Funktionale im Vergleich.

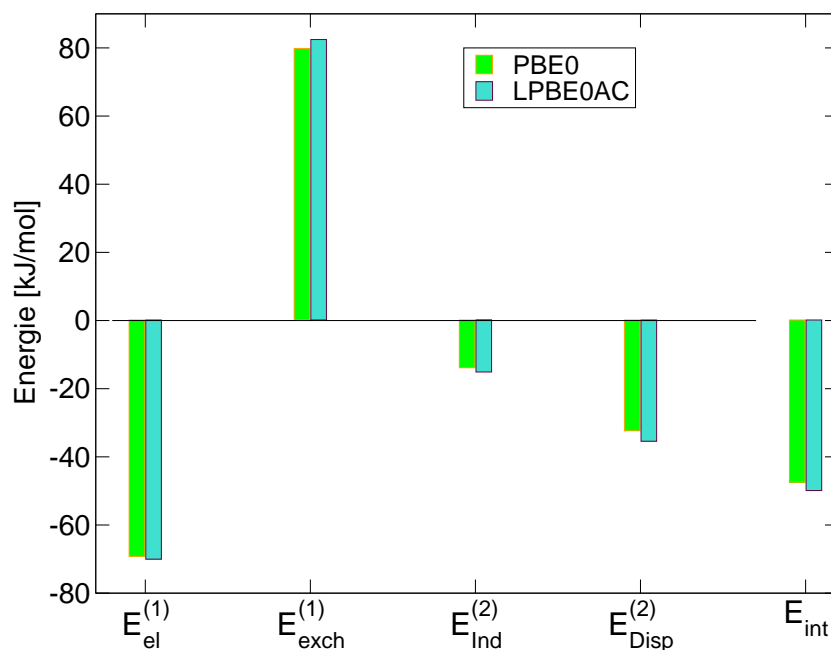


Abbildung 5.17: 8-Cl-TIBO-M-K101 - Vergleich der DFT-SAPT-Beiträge in kJ/mol bei Verwendung unterschiedlicher Funktionale (aVTZ).

Abb. [5.17] demonstriert, dass sich in summa weniger geändert hat, als man erwarten würde. Induktions- und Austauschbeitrag heben sich nahezu auf und auch die Dispersion-Anteile unterscheiden sich nur leicht. Die erhaltenen Veränderungen heben sich gerade gegen den Gewinn an Austauschenergie auf. Tabelle [5.10] zeigt den numerischen Vergleich der beiden Funktionale und die Auswirkungen auf die Energiebeiträge.

| Funktional | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)} + E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)} + E_{exch-disp}^{(2)}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|------------|----------------|------------------|--------------------------------------|--|------------------|
| (PBE0)     | -69.20         | 79.83            | -13.86                               | -32.36                                 | -47.40           |
| (LPBE0AC)  | -70.01         | 82.47            | -15.10                               | -35.41                                 | -49.87           |

Tabelle 5.10: Vergleich der Ergebnisse erhalten mit DFT-SAPT und zwei verschiedenen Funktionalen in kJ/mol für 8-Cl-TIBO in Wechselwirkung mit Lysin101 (aVTZ).

### Ergebnisse für 9-Cl-TIBO in Wechselwirkung mit Tyrosin188

Als zweites System wurde das 9-Cl-Derivat in Wechselwirkung mit der Aminosäure Tyrosin188 ausgewählt. Es wurde ebenfalls DFT-SAPT(LPBE0AC) benutzt. Jetzt treten van-der-Waals-Wechselwirkungen stärker in den Vordergrund, weil das Tyrosin  $\pi - \pi$ -Kontakte mit den aromatischen Ringen des 9-Cl-TIBO aufbauen kann. Der Effekt wird unmittelbar im Dispersionsbeitrag sichtbar, während sich alle anderen Beiträge weniger stark verändern, wie Abb. [5.18] zeigt.

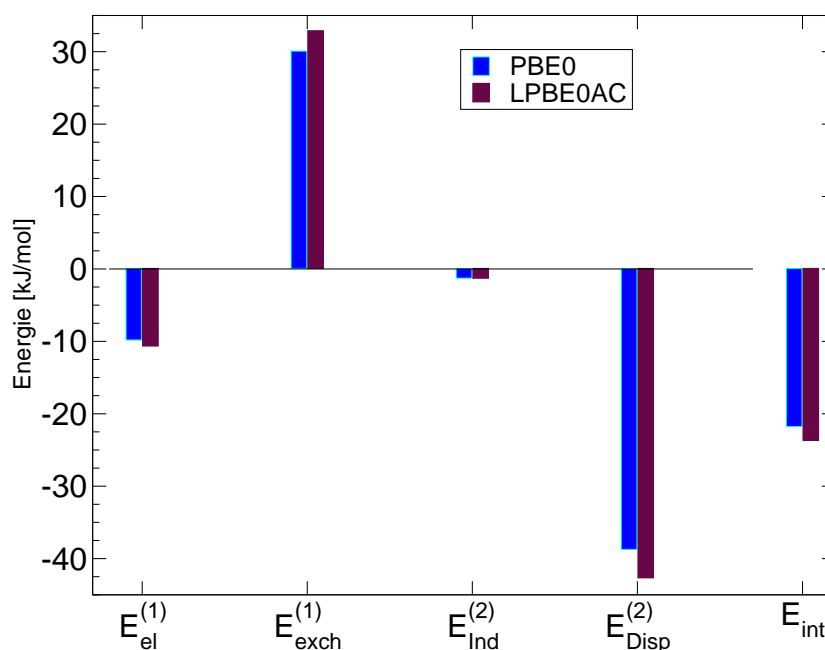


Abbildung 5.18: 9-Cl-TIBO-Y188 - Vergleich der DFT-SAPT-Beiträge in kJ/mol bei Verwendung unterschiedlicher Funktionale (aVTZ).

Die Wechselwirkungsenergie hat sich wiederum nur um knapp 2 kJ/mol abgesenkt. Der Dispersionsbeitrag ist vom Betrag her um knapp 4 kJ/mol höher geworden (Beim anderen System nur um 3 kJ/mol). Die Tabelle [5.11] zeigt, dass auch hier nur eine geringe Veränderung der anderen Energiebeiträge stattfindet.

| Funktional | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)} + E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)} + E_{exch-disp}^{(2)}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|------------|----------------|------------------|--------------------------------------|--|------------------|
| (PBE0)     | -9.81          | 30.08            | -1.27                                | -38.73                                 | -21.75           |
| (LPBE0AC)  | -10.65         | 32.90            | -1.29                                | -42.66                                 | -23.68           |

Tabelle 5.11: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT in kJ/mol (aVTZ).

Vergleicht man die beiden grafischen Auftragungen in Abb. [5.17] und [5.18], so wird sofort deutlich, welches System durch polare und welches durch hydrophobe Wechselwirkungen dominiert wird. Für die hier verwendeten Systeme kann man die Aussage treffen, dass sich aufgrund der überschießenden Austausch- und Elektrostatik-Beiträge die Systeme mit polaren Wechselwirkungen wesentlich attraktiver verhalten als die mit hydrophoben Kontakten. Die Verwendung unterschiedlicher Funktionale hat gezeigt, dass sich die Energiebeiträge für die hier behandelten Systeme nur wenig unterscheiden. Dies rechtfertigt nachträglich den in diesem Kapitel vorgenommen Verzicht auf die asymptotische Korrektur und die Lokalisierung zugunsten der eingesparten Rechenzeit.

Abschließend kann man festhalten, dass die Energiebeiträge zum Teil deshalb so hoch sind, weil die mit 2.6, 3.0 und 3.2 Å erhaltenen Strukturen die in natura vorliegenden Strukturen und Kontakte nicht vollkommen korrekt wiedergeben. Es ist kaum von der Hand zu weisen, dass die in der Datenbank eingelagerten geometrischen Parametern von Strukturen herrühren, deren Elektronendichtekarten unzureichend ausgewertet wurden. Dass die Kristallisation selbst Einfluss auf die Protein-Struktur nehmen kann, ist bekannt. Für QSAR-Studien, die gerade pharmazeutische Wirkstoffe oder mögliche Kandidaten auf ihre Wechselwirkungen hin untersuchen, ist dies eine äußerst kritische Sachlage. Wie die hier dargelegten Ergebnisse zeigen, liefert DFT-SAPT anhand großer Austauschbeiträge Indizien für die Erkennung fehlerhafter/fraglicher Kristallstrukturparameter.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden hauptsächlich Stapelwechselwirkungen verschiedener biochemischer Moleküle mit quantenchemischen Methoden untersucht. Dabei wurde Wert auf die Wahl des größtmöglichen Basissatzniveaus unter Berücksichtigung strenger und einheitlicher Konvergenzschwellen gelegt.

Die in vacuo durchgeführten Berechnungen hatten zum Ziel, die verschiedenen Wechselwirkungen und ihre speziellen Beiträge für charakteristische Systeme detailliert zu beschreiben. Die erhaltenen Ergebnisse können bei der Parametrisierung von Kraftfeldern berücksichtigt und zur besseren Beschreibung intermolekularer Wechselwirkungen implementiert werden.

Zur Analyse der Stapelwechselwirkungen in DNA wurden zehn Basenpaare pro DNA-Typ mittels des Programms 3DNA generiert. Die zwölf geometrischen Parameter basieren auf verschiedenen Röntgenstrukturdaten, was zur Folge hat, dass es sich um gemittelte Werte handelt. Gerade dies macht den systematischen Vergleich der verschiedenen Tetramere möglich. Was unberücksichtigt gelassen wurde, ist das Zucker-Phosphat-Rückgrat. Natürlich ist unbestreitbar, dass selbiges die Basenpaare zusammenhält und damit entscheidend zur Stabilität der DNA-Doppelhelix beitragen muss, gleich, in welcher Modifikation diese vorliegt. Hier sollten aber ausschließlich die Stapelwechselwirkungen hinsichtlich ihrer Variation zwischen den verschiedenen Tetrameren als Funktion der Basenpaarabfolge betrachtet werden.

Die Ergebnisse zeigten deutlich, dass die beiden DNA-Typen hinsichtlich ihrer Basenpaarabfolge im Rahmen des Modells verschiedene Stapelwechselwirkungen besitzen. Außerdem kann die Frage beantwortet werden, ob es einen Beitrag zur Gesamtwechselwirkungsenergie gibt, der über die anderen Beiträge dominiert: Der Dispersionsbeitrag trägt den größten Anteil zur Stapelwechselwirkung bei.

Diese Aussage konnte aber nur getroffen werden, weil DFT-SAPT als intermolekulare Störungstheorie diese verschiedenen Beiträge direkt liefert. In dieser Hinsicht ist diese Methode den wellenfunktionsbasierten Verfahren wie Hartree-Fock, MP2 und SCS-MP2 überlegen.

Eine Analyse zur Überlappung der Orbitale zeigte außerdem, dass diese als qualitatives Maß für den Austauschbeitrag erster Ordnung verwendet werden

kann. Eine quantitative Vorhersage des Beitrags kann damit allerdings nicht erzielt werden.

Ein Vergleich der Tetramere aus gemittelten Parametern mit von Šponer *et. al.* zur Verfügung gestellten tetrameren Strukturen machte deutlich, was eine Veränderung des Abstandes und eine Rotation der Basen innerhalb eines Stranges nach sich zieht. Überraschenderweise unterschieden sich die Stapelwechselwirkungsenergien der Tetramere nicht so gravierend voneinander, wie erwartet. Zwar stiegen bei den Geometrien von Šponer *et. al.* die mit DFT-SAPT berechneten Einzelbeiträge, besonders die Austausch- und Dispersionsbeiträge, betragsweise stark an, aber sie kompensierten sich auch dahingehend, dass die Gesamtwechselwirkungsenergien nicht sehr variierten. Die berechnete Orbital-Überlappung schien zunächst nicht zu diesen Ergebnissen zu passen, doch ein Vergleich zweier analoger Strukturen zeigte, dass bei den Geometrien von Šponer *et. al.* bestimmte funktionelle Gruppen einander aufgrund der Gegenrotation der Basen ausweichen, wodurch die Überlappung sinkt. Welche der verwendeten Geometrien besser oder richtiger sind, kann nicht gesagt werden.

Die Stapelwechselwirkungen lassen sich in additive Zweikörperbeiträge und in nicht-additive Drei- und Vier-Körper-Beiträge zerlegen. Die Berechnung dieser Mehrkörperbeiträge mit den wellenfunktionsbasierten Methoden zeigte, dass die Zweikörperbeiträge zur gesamten Stapelwechselwirkung den größten Anteil liefern. Es zeigte sich jedoch auch, dass die Dreikörper-Beiträge keineswegs klein oder gar vernachlässigbar waren. Sie führten in fast allen Fällen zu einer Erniedrigung des Betrags der Wechselwirkungsenergie und variierten stark mit der Basenpaarabfolge. Auch die Vierkörper-Beiträge folgten keinem Trend und wechselten das Vorzeichen von einem Tetramer zum nächsten. Darüber hinaus waren die Beiträge für A- und B-DNA deutlich verschieden voneinander.

Vergleiche mit den auf Hartree-Fock - Niveau berechneten Beiträgen zeigten, dass Elektronenkorrelationsbeiträge in den Dreikörperwechselwirkungen deutlich sichtbar sind, während sie in den Vierkörperbeiträgen wegen deren geringer Größe vernachlässigbar sind. Die mit DFT-SAPT berechneten Mehrkörperbeiträge waren systematisch um ca. 3-4 kJ/mol repulsiver als die mit SCS-MP2 berechneten Ergebnisse, was ganz überwiegend auf die Dreikörperwechselwirkungen zurückzuführen ist. Die Trends in der Veränderung der Größe der Mehrkörperbeiträge durch Variation der Basenpaare waren bei DFT-SAPT und SCS-MP2 aber sehr ähnlich.

Als nächstes stand die Stapelwechselwirkung von Tetrameren im Fokus, welche nicht von zwei aufeinander folgenden Basenpaaren aufgebaut werden, sondern aus einem Basenpaar in Wechselwirkung zu seinem übernächsten Nachbarn.

Wie erwartet sanken die Gesamtwechselwirkungsenergien vom Betrag her stark ab. Mit DFT-SAPT konnte darüber hinaus noch gezeigt werden, in welchem Maße die einzelnen Beiträge sich betragsweise verkleinerten: Bereits bei diesen Basenpaar-Abständen spielen nur Elektrostatikbeitrag und Dispersionsenergie noch eine Rolle.

Nachdem also gezeigt wurde, wie groß die Stapelwechselwirkungen zwischen benachbarten Basenpaaren und übernächsten Basenpaaren sind, sollte der DNA-Strang nun gestört werden. Die Wahl fiel auf Interkalatoren, die sich in der DNA sowohl reversibel, als auch irreversibel festsetzen und dadurch nicht nur massiv in das zelluläre Leben eingreifen, sondern es auch vernichten können.

Es wurden drei sehr verschiedenen Interkalatoren ausgewählt: Proflavin, Ditercalinium und Epiadriamycin. Deren Koordinaten wurden aus den in der PDB-Datenbank hinterlegten Röntgenkristallographiedaten extrahiert. Die Systemgröße musste im Vorfeld den Berechnungen angepasst werden: Das Zucker-Phosphat-Rückgrat wurde von den Basenpaaren entfernt und der dazwischen liegenden Interkalator wurde im Fall des Epiadriamycins und des Ditercaliniums von Seitenketten und/oder Ladungen zunächst befreit. Auch in den Daten befindliche Wassermoleküle und Ionen wurden nicht berücksichtigt. Kooperative Wechselwirkungen sowie Lösungsmittelleffekte wurden also a priori ausgeschlossen.

Proflavin zeigte zunächst zu den beiden direkt benachbarten Basenpaaren eine vergleichbare Wechselwirkung. Im nächsten Schritt wurde die *in vivo* Situation etwas besser approximiert und das Proflavin protoniert. Die Folgen für die Gesamtenergien waren gravierend, denn ihre Beiträge verdoppelten sich praktisch. Die mit DFT-SAPT errechneten Einzelbeiträge zeigten den vom Betrag her sehr starken Anstieg im Elektrostatikbeitrag. Durch die Lage der positiven Ladung in der Ringebene des Proflavins können das oben und unten liegende Basenpaar leichter polarisiert werden. Die verschiedenen Beiträge zur Wechselwirkung zeigten, dass sich Dispersions- und Austauschbeitrag nahezu kompensierten und die Wechselwirkung im wesentlichen durch den Elektrostatikbeitrag dominiert wurde.

Das Ditercalinium musste einen ziemlich groben Einschnitt zur Berechnung hinnehmen: Als echter Bisinterkalator verfügt es in seiner ursprünglichen Form über zwei Polyzyklen und einen zwei Basenpaare überspannenden Linker als Verbindung. Sowohl der Linker als auch einer der Polyzyklen mussten entfernt werden. Übrig blieben ein neutrales polyzyklisches Ringsystem und die zwei es umgebenden Basenpaare. Die Stapelwechselwirkung zwischen diesen



drei Bausteinen fiel zu beiden Seiten hin recht unterschiedlich aus. Dies ist zurückzuführen auf die helikale Rotation, welche implizit durch die Koordinaten vorgegeben ist und durch die gebogene Struktur des Polyzyklus selbst. Bei der Wechselwirkung des Ditercaliniums kompensierten sich Austausch- und Dispersionsbeitrag erwartungsgemäß. Bei der Wechselwirkung des Ditercaliniums mit dem zweiten Basenpaar stiegen Dispersions- und Austauschenergie betragsweise aufgrund von  $n\pi$ -Wechselwirkungen rapide an, doch ihre Überkompensation sorgte interessanterweise dafür, dass die Wechselwirkungsenergie betragsweise kleiner ausfiel als die der Wechselwirkung des Ditercaliniums zum ersten Basenpaar.

Der dritte Interkalator namens Epiadriamycin erlaubte verschiedene Modellierungen bei den quantenchemischen Berechnungen. Es wurden drei Modelle mit demselben Verfahren behandelt und verglichen: Einmal den Polyzyklus ohne die Seitenkette, einmal das vollständige System mit der Seitenkette, jedoch im neutralen Ladungszustand, und zum Abschluss den vollständigen Interkalator in der *in vivo* vorliegenden protonierten Form. Bedauerlich ist hier nur, dass die Systemgröße an die Grenze ihrer Berechenbarkeit stieß und nur mit einem aVDZ-Basisatz-Niveau gearbeitet werden konnte.

Darüber hinaus ist speziell bei diesem System zu beachten, dass durch das Fehlen des Zucker-Phosphat-Rückgrats der Seitenkette expliziter Zugang zu den Basenpaaren gewährt wird. Ein Blick in die Röntgenstruktur zeigte jedoch, dass gerade die Seitenkette des Epiadriamycins über der großen Furche der DNA liegt und dadurch schwache Wechselwirkungen nicht nur mit dem Rückgrat aufbaut, sondern auch mit den Basenpaaren, welche eine Ebene tiefer liegen als die hier betrachteten.

Epiadriamycin zeigte zu den beiden Basenpaaren eine jeweils vollkommen unterschiedliche Wechselwirkungsstärke: Alle drei verwendeten Varianten bauten vergleichsweise sehr ähnliche Wechselwirkungsenergien zum oberhalb der  $\pi$ -Ebene liegenden AT-Basenpaar auf. Der Grund dafür lag in der Orientierung der Seitenkette. Diese zeigt vom AT-Basenpaar weg. Dementsprechend waren auch die mit DFT-SAPT berechneten Energiebeiträge im direkten Vergleich sehr ähnlich. Einzig der Elektrostatik-Beitrag des Systems bestehend aus dem protonierten, vollständigen Epiadriamycin und dem AT-Basenpaar war höher als bei den anderen beiden Modellsystemen. Dies wurde auch erwartet, da die eingeführte positive Ladung zwar sehr weit weg vom Basenpaar ist, aber nach wie vor einen langreichweitigen Effekt darstellt. Die beiden Beiträge zur Austausch- und zur Dispersionsenergie kompensieren sich nahezu, d.h. die Gesamtwechselwirkungsenergie zwischen den drei Epiadriamycin-Molekülen und dem AT-Basenpaar wird im Wesentlichen durch den Beitrag zur Elektrostatik

bestimmt.

Wie schon erwähnt, unterschied sich die Wechselwirkung der verschiedenen Epiadriamycine zu dem GC-Basenpaar dramatisch. Besonders die Austauschbeiträge stachen heraus. Eine Erklärung hierfür konnte schnell gefunden werden: Drei Wasserstoffbrücken, unter anderem eine gegabelte, bestehen zwischen Epiadriamycin und dem Guanin. Die Epiadriamycin-Moleküle mit der Seitenkette bauen noch eine vierte Wasserstoffbrücke zum Cytosin auf.

Ein Vergleich der Wechselwirkungsbeiträge zeigte jedoch, dass die vierte Wasserstoffbrücke eine eher untergeordnete Rolle zu spielen schien. Weder der elektrostatische Anteil noch der Austauschbeitrag waren wie erwartet sehr viel höher, sondern überwiegend betragsweise kleiner als bei der Epiadriamycin-Variante ganz ohne Seitenkette und Ladung. Es sah ganz so aus, als würden die Auswirkungen einer vierten Wasserstoffbrücke überdeckt werden von einem anderen Effekt. Erst ein sehr genauer Blick in die optimierten Strukturen offenbarte eine mögliche Ursache: Durch die Konformationsänderung eines Wasserstoffatoms wird eine der verbleibenden drei Wasserstoffbrücken erheblich geschwächt. In der Folge sinkt die Elektrostatikenergie und auch die anderen Beiträge, die Wasserstoffbrücken normalerweise widerspiegeln.

Die Protonierung des Epiadriamycins zeigte dieselben Tendenzen in den DFT-SAPT-Energiebeiträgen wie beim Proflavin. Da jedoch die positive Ladung des Epiadriamycins nicht in der Ringebene lag, wie im Fall des Proflavins, schlug sich der Effekt weniger stark in den Gesamtenergien nieder. Auch aufgrund der Distanz der positiven Ladung zum AT-Basenpaar fiel die Gesamtwechselwirkungsenergie dieses Systems vergleichsweise klein aus.

Aufgrund der verschiedenen Arten der Wechselwirkungen der Interkalatoren wäre es in der Zukunft von Nutzen, nicht nur das DNA-Rückgrat in die Berechnungen einzuschließen, sondern auch die positiven Ladungen zu berücksichtigen. Gerade die Untersuchungen am vollständigen Ditercalinium haben gezeigt, dass der Linker und seine Form entscheidend sind für die Wechselwirkung und damit die Wirksamkeit der Interkalation an sich.

Im letzten Teil wurden die Ergebnisse zur Wechselwirkung der Wirkstoffe 8- und 9-Cl-TIBO mit neun Aminosäuren vorgestellt. Auch in diesen Ergebnissen zeigte sich der Vorteil von DFT-SAPT, denn während SCS-MP2 und MP2 im wesentlichen nur counterpoise-korrigierte Gesamtwechselwirkungsenergien ergaben, konnte durch die einzelnen Energiebeiträge aus DFT-SAPT der Unterschied zwischen polaren und hydrophoben Wechselwirkungen deutlich herausgestellt werden. Trat die aliphatische Aminosäure infolge der Mutation an die Stelle des aromatischen  $\pi$ -Systems, so zeigten die Einzelbeiträge und hier

besonders die Dispersion durch ihre betragsweise sehr starke Absenkung sofort diese Abschwächung der van-der-Waals Wechselwirkung an.

Beim Vergleich aller Gesamtenergien erwies sich die des Systems aus 8Cl-TIBO und Tyrosin188 als auffällig, da sie als einzige einer Repulsion entsprach. Dies wurde bedingt durch einen sehr hohen Austauschbeitrag, welcher nicht durch die anderen Energiebeiträge kompensiert werden konnte. Eine detaillierte Analyse der Abstände zeigte, dass die beiden wechselwirkenden Systemkomponenten sich partiell zu nahe kommen.

Es ist gut möglich, dass bei der Auswertung der zugehörigen ermittelten Elektronendichtekarte Fehler aufgetreten sind.

Doch trotz dieser strukturellen Inkonsistenzen haben die Ergebnisse gezeigt, dass DFT-SAPT diese berücksichtigt, denn die Einzelbeiträge spiegeln derartige Veränderungen deutlich wider. Eventuell wäre es an dieser Stelle sinnvoll, noch anderen Aminosäuren in Wechselwirkung mit den beiden TIBOs zu bringen, z.B. die zweite bekannte Mutation Lys103Asn, und ihre Wechselwirkungen zu untersuchen. Normalerweise ist die NMR-Spektroskopie eine weitere Möglichkeit zur Proteinstruktur-Bestimmung. Da die *Reverse Transkriptase* ein sehr großes Protein ist, könnte es allerdings sehr schwer werden, die Struktur mittels NMR zu erfassen. Ratsam wäre es, Röntgenstrukturdaten mit höherer Auflösung aufzunehmen.

Die vorliegende Arbeit umfasste verschiedene Gebiete eines größeren Themas, nämlich der Wechselwirkung von Molekülen biochemischer Relevanz. Es konnte im Rahmen vernünftig ausgewählter Modelle und auf adäquatem quantenchemischen Niveau gezeigt werden, wie Gesamtenergien dominiert, beeinflusst und auch moduliert werden. Damit war es möglich, definierte Aussagen bezüglich Art und Stärke der Wechselwirkungen zu treffen.

Diese hier vorgestellten Ergebnisse werden hoffentlich in die zukünftige Entwicklung von Kraftfeldern eingehen, welche zur Beschreibung biochemischer Moleküle geeignet sind. So könnte man im Rahmen der klassischen Molekulardynamik-Simulationen zu einem tieferen Verständnis von Struktur und Dynamik von DNA, ihrer Wechselwirkung mit Interkalatoren sowie Protein-Wirkstoff-Wechselwirkungen gelangen.

## A Anhang

### A.1 Tabellen

#### A.1.1 Methodenvergleich für A- und B-DNA (Geometrien mit gemittelten Parametern aus 3DNA)

| Tetramer | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|----------|-----------------|---------------------|------------------|
| AT-AT    | -54.35          | -31.44              | -34.29           |
| AT-CG    | -63.73          | -40.36              | -42.70           |
| AT-GC    | -53.19          | -29.79              | -33.89           |
| AT-TA    | -60.46          | -35.13              | -38.76           |
| CG-AT    | -62.51          | -42.52              | -43.30           |
| CG-CG    | -43.04          | -21.75              | -23.89           |
| CG-GC    | -72.95          | -51.93              | -53.67           |
| GC-AT    | -61.70          | -41.57              | -43.37           |
| GC-CG    | -83.30          | -62.23              | -63.86           |
| TA-AT    | -66.07          | -47.20              | -48.45           |

Tabelle A.1: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden für A-DNA in kJ/mol (aVTZ).

| Tetramer | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|----------|-----------------|---------------------|------------------|
| AT-AT    | -68.82          | -46.46              | -47.66           |
| AT-CG    | -61.79          | -39.02              | -41.08           |
| AT-GC    | -62.40          | -39.09              | -41.96           |
| AT-TA    | -51.11          | -27.71              | -30.66           |
| CG-AT    | -65.12          | -43.23              | -47.36           |
| CG-CG    | -56.69          | -33.42              | -35.86           |
| CG-GC    | -73.27          | -49.49              | -54.99           |
| GC-AT    | -63.18          | -41.13              | -41.72           |
| GC-CG    | -69.22          | -46.67              | -47.51           |
| TA-AT    | -62.02          | -41.68              | -44.08           |

Tabelle A.2: Vergleich der Wechselwirkungsenergien erhalten mit verschiedenen Methoden für B-DNA in kJ/mol (aVTZ).

### A.1.2 Wechselwirkungsenergien für die Tetramer-Geometrien (B-DNA) von Šponer et. al.

| Tetramer   | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ | $E_{int}^{SAPT}$ |
|------------|-----------------|---------------------|------------------|
| AA-00/3.24 | -67.88          | -41.20              | -43.87           |
| AA-20/3.05 | -75.39          | -46.61              | -49.54           |
| AG-08/3.19 | -65.64          | -42.11              | -45.53           |
| AT-10/3.26 | -66.94          | -41.36              | -44.10           |
| CG-00/3.19 | -79.81          | -54.78              | -59.30           |
| GA-10/3.15 | -66.17          | -39.42              | -41.08           |
| GC-00/3.25 | -76.34          | -48.35              | -51.47           |
| GG-00/3.36 | -57.69          | -34.97              | -37.84           |
| GT-10/3.15 | -68.05          | -40.15              | -42.88           |
| TA-08/3.16 | -63.61          | -39.45              | -42.85           |
| TG-00/3.19 | -71.51          | -46.97              | -51.02           |

Tabelle A.3: Methodenvergleich für Šponers Geometrien in kJ/mol (aVTZ).

| Tetramer   | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ |
|------------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|
| AA-00/3.24 | -33.95         | 101.79           | -46.14          | 41.90                | -118.68          | 15.82                 |
| AA-20/3.05 | -39.36         | 110.54           | -47.39          | 43.38                | -128.93          | 17.30                 |
| AG-08/3.19 | -21.09         | 74.97            | -35.17          | 30.96                | -104.39          | 12.58                 |
| AT-10/3.26 | -21.39         | 83.10            | -34.13          | 30.86                | -112.19          | 13.45                 |
| CG-00/3.19 | -41.44         | 91.46            | -48.10          | 42.13                | -115.09          | 15.47                 |
| GA-10/3.15 | -22.12         | 89.97            | -42.91          | 38.49                | -116.62          | 15.07                 |
| GC-00/3.25 | -37.91         | 105.13           | -54.13          | 48.90                | -126.85          | 17.58                 |
| GG-00/3.36 | -9.79          | 65.33            | -33.54          | 29.04                | -98.68           | 11.67                 |
| GT-10/3.15 | -27.80         | 103.76           | -49.04          | 43.49                | -125.72          | 16.82                 |
| TA-08/3.16 | -28.89         | 86.97            | -41.53          | 38.26                | -107.82          | 14.03                 |
| TG-00/3.19 | -36.57         | 90.64            | -46.82          | 42.05                | -111.76          | 15.03                 |

Tabelle A.4: Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) für Šponers Geometrien in kJ/mol (aVTZ).

### A.1.3 Mehrkörperbeiträge erhalten mit Hartree-Fock, MP2 und SCS-MP2

#### Mehrkörperbeiträge für A-DNA

Stapelwechselwirkungen der Tetramere a1a2-b1b2:  $E_{int}^{Dimer-Stacking}$

| Tetramer | BASIS | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|----------|-------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT    | avdz  | 52.32          | -49.75          | -27.44              |
|          | avtz  | 51.68          | -54.35          | -31.44              |
| AT-CG    | avdz  | 43.54          | -59.02          | -36.27              |
|          | avtz  | 43.33          | -63.73          | -40.36              |
| AT-GC    | avdz  | 55.73          | -48.39          | -25.61              |
|          | avtz  | 54.88          | -53.19          | -29.79              |
| AT-TA    | avdz  | 54.81          | -54.83          | -30.18              |
|          | avtz  | 54.45          | -60.46          | -35.13              |
| CG-AT    | avdz  | 27.42          | -59.34          | -39.83              |
|          | avtz  | 26.79          | -62.52          | -42.52              |
| CG-CG    | avdz  | 56.22          | -39.37          | -18.63              |
|          | avtz  | 55.67          | -43.04          | -21.75              |
| CG-GC    | avdz  | 21.93          | -69.50          | -48.98              |
|          | avtz  | 21.02          | -72.95          | -51.93              |
| GC-AT    | avdz  | 31.44          | -58.23          | -38.62              |
|          | avtz  | 30.90          | -61.70          | -41.57              |
| GC-CG    | avdz  | 13.32          | -79.60          | -59.08              |
|          | avtz  | 13.10          | -81.19          | -59.65              |
| TA-AT    | avdz  | 17.89          | -62.98          | -44.58              |
|          | avtz  | 17.31          | -66.07          | -47.20              |

Tabelle A.5: Energien der Stapelwechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (A-DNA).

Der Zweikörperbeitrag  $E_{2Body}^{int}$

| Tetramer | BASIS | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|----------|-------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT    | avdz  | 52.46          | -50.92          | -28.38              |
|          | avtz  | 51.82          | -55.59          | -32.43              |
| AT-CG    | avdz  | 42.36          | -62.29          | -39.17              |
|          | avtz  | 42.16          | -67.17          | -43.42              |
| AT-GC    | avdz  | 49.34          | -54.74          | -31.70              |
|          | avtz  | 48.47          | -59.59          | -35.92              |
| AT-TA    | avdz  | 53.02          | -57.80          | -32.81              |
|          | avtz  | 52.69          | -63.53          | -37.85              |
| CG-AT    | avdz  | 23.07          | -64.88          | -45.06              |
|          | avtz  | 22.45          | -68.16          | -47.84              |
| CG-CG    | avdz  | 41.98          | -54.39          | -33.34              |
|          | avtz  | 41.43          | -58.14          | -36.55              |
| CG-GC    | avdz  | 18.92          | -72.47          | -51.69              |
|          | avtz  | 18.09          | -76.01          | -54.72              |
| GC-AT    | avdz  | 29.09          | -61.87          | -41.89              |
|          | avtz  | 28.50          | -65.47          | -44.96              |
| GC-CG    | avdz  | 18.00          | -77.22          | -56.25              |
|          | avtz  | 17.72          | -81.19          | -59.65              |
| TA-AT    | avdz  | 19.09          | -63.44          | -44.68              |
|          | avtz  | 18.41          | -66.67          | -47.44              |

Tabelle A.6: Zweikörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (A-DNA).

Der Dreikörperbeitrag  $E_{3Body}^{int}$

| Tetramer | BASIS | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|----------|-------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT    | avdz  | -0.28          | 1.03            | 0.79                |
|          | avtz  | -0.27          | 1.11            | 0.86                |
| AT-CG    | avdz  | 1.26           | 3.26            | 2.89                |
|          | avtz  | 1.25           | 3.46            | 3.06                |
| AT-GC    | avdz  | 6.73           | 6.83            | 6.55                |
|          | avtz  | 6.75           | 6.88            | 6.60                |
| AT-TA    | avdz  | 1.41           | 2.63            | 2.28                |
|          | avtz  | 1.38           | 2.75            | 2.39                |
| CG-AT    | avdz  | 4.41           | 5.52            | 5.22                |
|          | avtz  | 4.40           | 5.62            | 5.32                |
| CG-CG    | avdz  | 13.12          | 13.62           | 13.33               |
|          | avtz  | 13.14          | 13.75           | 13.44               |
| CG-GC    | avdz  | 3.70           | 3.78            | 3.53                |
|          | avtz  | 3.61           | 3.86            | 3.60                |
| GC-AT    | avdz  | 2.80           | 4.31            | 3.91                |
|          | avtz  | 2.84           | 4.44            | 4.03                |
| GC-CG    | avdz  | -1.23          | 1.50            | 1.02                |
|          | avtz  | -1.20          | 1.76            | 1.24                |
| TA-AT    | avdz  | -1.27          | 0.43            | 0.06                |
|          | avtz  | -1.16          | 0.58            | 0.21                |

Tabelle A.7: Dreikörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (A-DNA).



Der Vierkörperbeitrag  $E_{4Body}^{int}$

| Tetramer | BASIS | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|----------|-------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT    | avdz  | 0.13           | 0.15            | 0.15                |
|          | avtz  | 0.13           | 0.13            | 0.13                |
| AT-CG    | avdz  | -0.07          | 0.00            | 0.01                |
|          | avtz  | -0.08          | -0.01           | -0.01               |
| AT-GC    | avdz  | -0.34          | -0.48           | -0.47               |
|          | avtz  | -0.34          | -0.48           | -0.47               |
| AT-TA    | avdz  | 0.39           | 0.35            | 0.36                |
|          | avtz  | 0.39           | 0.32            | 0.34                |
| CG-AT    | avdz  | -0.06          | 0.02            | 0.01                |
|          | avtz  | -0.06          | 0.02            | 0.01                |
| CG-CG    | avdz  | 1.12           | 1.40            | 1.39                |
|          | avtz  | 1.11           | 1.36            | 1.35                |
| CG-GC    | avdz  | -0.69          | -0.81           | -0.82               |
|          | avtz  | -0.69          | -0.80           | -0.80               |
| GC-AT    | avdz  | -0.46          | -0.66           | -0.63               |
|          | avtz  | -0.44          | -0.67           | -0.64               |
| GC-CG    | avdz  | -3.45          | -3.89           | -3.85               |
|          | avtz  | -3.42          | -3.86           | -3.82               |
| TA-AT    | avdz  | 0.06           | 0.03            | 0.03                |
|          | avtz  | 0.06           | 0.02            | 0.03                |

Tabelle A.8: Vierkörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (A-DNA).

**Mehrkörperbeiträge für B-DNA**

Stapelwechselwirkungen der Tetramere a1a2-b1b2:  $E_{int}^{Dimer-Stacking}$

| Tetramer | BASIS | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|----------|-------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT    | avdz  | 32.13          | -65.14          | -43.33              |
|          | avtz  | 31.65          | -68.82          | -46.46              |
| AT-CG    | avdz  | 43.77          | -57.47          | -35.32              |
|          | avtz  | 43.08          | -61.79          | -39.02              |
| AT-GC    | avdz  | 43.89          | -58.17          | -35.47              |
|          | avtz  | 43.12          | -62.40          | -39.09              |
| AT-TA    | avdz  | 56.44          | -46.45          | -23.66              |
|          | avtz  | 55.79          | -51.11          | -27.71              |
| CG-AT    | avdz  | 31.17          | -61.01          | -39.67              |
|          | avtz  | 30.36          | -65.12          | -43.23              |
| CG-CG    | avdz  | 51.25          | -52.49          | -29.84              |
|          | avtz  | 50.52          | -56.69          | -33.42              |
| CG-GC    | avdz  | 30.04          | -68.45          | -45.27              |
|          | avtz  | 28.85          | -73.27          | -49.49              |
| GC-AT    | avdz  | 39.02          | -59.50          | -38.01              |
|          | avtz  | 38.50          | -63.18          | -41.13              |
| GC-CG    | avdz  | 36.45          | -65.20          | -43.25              |
|          | avtz  | 35.77          | -69.22          | -46.67              |
| TA-AT    | avdz  | 28.42          | -58.48          | -38.66              |
|          | avtz  | 27.82          | -62.02          | -41.68              |

Tabelle A.9: Energien der Stapelwechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (B-DNA).

Der Zweikörperbeitrag  $E_{2Body}^{int}$

| Tetramer | BASIS | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|----------|-------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT    | avdz  | 33.87          | -65.10          | -42.93              |
|          | avtz  | 33.39          | -68.91          | -46.17              |
| AT-CG    | avdz  | 39.86          | -63.06          | -40.50              |
|          | avtz  | 39.17          | -67.44          | -44.26              |
| AT-GC    | avdz  | 41.66          | -60.45          | -37.44              |
|          | avtz  | 40.78          | -64.90          | -41.27              |
| AT-TA    | avdz  | 56.74          | -47.17177       | -24.08              |
|          | avtz  | 56.11          | -51.92          | -28.21              |
| CG-AT    | avdz  | 29.04          | -64.52          | -42.80              |
|          | avtz  | 28.17          | -68.77          | -46.49              |
| CG-CG    | avdz  | 38.58          | -66.41          | -43.23              |
|          | avtz  | 37.88          | -70.76          | -46.94              |
| CG-GC    | avdz  | 28.85          | -69.46          | -46.05              |
|          | avtz  | 27.59          | -74.39          | -50.36              |
| GC-AT    | avdz  | 34.31          | -65.52          | -43.65              |
|          | avtz  | 33.82          | -69.37          | -46.91              |
| GC-CG    | avdz  | 29.78          | -73.17          | -50.83              |
|          | avtz  | 29.10          | -77.32          | -54.37              |
| TA-AT    | avdz  | 28.85          | -59.93          | -39.70              |
|          | avtz  | 28.27          | -63.58          | -42.83              |

Tabelle A.10: Zweikörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (B-DNA).

Der Dreikörperbeitrag  $E_{3Body}^{int}$

| Tetramer | BASIS | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|----------|-------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT    | avdz  | -1.88          | -0.02           | -0.54               |
|          | avtz  | -1.88          | -0.02           | -0.41               |
| AT-CG    | avdz  | 3.96           | 5.63            | 5.23                |
|          | avtz  | 3.96           | 5.70            | 5.29                |
| AT-GC    | avdz  | 2.35           | 2.42            | 2.09                |
|          | avtz  | 2.46           | 2.64            | 2.31                |
| AT-TA    | avdz  | -0.38          | 0.72            | 0.41                |
|          | avtz  | -0.40          | 0.82            | 0.50                |
| CG-AT    | avdz  | 1.81           | 3.17            | 2.79                |
|          | avtz  | 1.87           | 3.31            | 2.92                |
| CG-CG    | avdz  | 11.91          | 13.13           | 12.60               |
|          | avtz  | 11.87          | 13.26           | 12.73               |
| CG-GC    | avdz  | 1.32           | 1.21            | 0.97                |
|          | avtz  | 1.40           | 1.32            | 1.08                |
| GC-AT    | avdz  | 5.46           | 6.92            | 6.50                |
|          | avtz  | 5.42           | 7.09            | 6.66                |
| GC-CG    | avdz  | 8.59           | 9.81            | 9.41                |
|          | avtz  | 8.63           | 9.97            | 9.56                |
| TA-AT    | avdz  | -0.37          | 1.60            | 1.19                |
|          | avtz  | -0.39          | 1.72            | 1.29                |

Tabelle A.11: Dreikörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (B-DNA).

Der Vierkörperbeitrag  $E_{4Body}^{int}$

| Tetramer | BASIS | $E_{int}^{HF}$ | $E_{int}^{MP2}$ | $E_{int}^{SCS-MP2}$ |
|----------|-------|----------------|-----------------|---------------------|
| AT-AT    | avdz  | 0.14           | 0.11            | 0.12                |
|          | avtz  | 0.14           | 0.01            | 0.11                |
| AT-CG    | avdz  | -0.04          | -0.05           | -0.05               |
|          | avtz  | -0.05          | -0.05           | -0.05               |
| AT-GC    | avdz  | -0.12          | -0.13           | -0.11               |
|          | avtz  | -0.12          | -0.15           | -0.13               |
| AT-TA    | avdz  | 0.07           | 0.00            | 0.02                |
|          | avtz  | 0.08           | -0.01           | 0.01                |
| CG-AT    | avdz  | 0.32           | 0.34            | 0.34                |
|          | avtz  | 0.33           | 0.34            | 0.34                |
| CG-CG    | avdz  | 0.76           | 0.80            | 0.79                |
|          | avtz  | 0.77           | 0.81            | 0.80                |
| CG-GC    | avdz  | -0.13          | -0.20           | -0.19               |
|          | avtz  | -0.15          | -0.21           | -0.20               |
| GC-AT    | avdz  | -0.75          | -0.89           | -0.87               |
|          | avtz  | -0.75          | -0.90           | -0.87               |
| GC-CG    | avdz  | -1.92          | -1.84           | -1.83               |
|          | avtz  | -1.95          | -1.87           | -1.86               |
| TA-AT    | avdz  | -0.06          | -0.16           | -0.14               |
|          | avtz  | -0.06          | -0.16           | -0.15               |

Tabelle A.12: Vierkörper-Wechselwirkungen erhalten mit HF, SCS-MP2 und MP2 in kJ/mol (B-DNA).

### A.1.4 Zweikörperbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) für die Tetramere aus gemittelten Parametern

#### Zweikörperbeiträge im Dimer-Basissatz (A-DNA)

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVDZ-Niveau:

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| AT-AT-a1b1 | -6.55           | 29.86            | -12.95          | 12.08                | -39.73           | 4.86                  | -13.41                  |
| AT-AT-a1b2 | -2.67           | 0.25             | -0.36           | 0.06                 | -2.00            | 0.04                  | -4.69                   |
| AT-AT-a2b1 | -4.16           | 9.62             | -4.60           | 3.70                 | -16.95           | 1.55                  | -11.23                  |
| AT-AT-a2b2 | -3.16           | 38.35            | -14.88          | 12.33                | -38.89           | 4.74                  | -3.74                   |
| AT-CG-a1b1 | -6.30           | 31.71            | -14.76          | 12.77                | -39.81           | 4.98                  | -12.64                  |
| AT-CG-a1b2 | -9.15           | 2.67             | -2.81           | 0.82                 | -6.22            | 0.43                  | -14.49                  |
| AT-CG-a2b1 | 1.77            | 1.01             | -1.85           | 0.29                 | -4.98            | 0.19                  | -3.56                   |
| AT-CG-a2b2 | -6.33           | 42.04            | -17.00          | 12.55                | -48.09           | 5.76                  | -13.44                  |
| AT-GC-a1b1 | -7.00           | 24.28            | -12.28          | 9.27                 | -37.01           | 4.20                  | -19.47                  |
| AT-GC-a1b2 | 3.24            | 0.64             | -0.70           | 0.20                 | -2.61            | 0.09                  | 0.84                    |
| AT-GC-a2b1 | 5.37            | 15.52            | -8.15           | 6.48                 | -21.97           | 2.23                  | -0.89                   |
| AT-GC-a2b2 | -19.83          | 42.29            | -17.02          | 13.32                | -39.47           | 5.23                  | -18.47                  |
| AT-TA-a1b1 | -16.11          | 42.89            | -15.37          | 12.98                | -47.36           | 5.86                  | -19.47                  |
| AT-TA-a1b2 | -0.79           | 5.46             | -2.73           | 2.09                 | -7.89            | 0.74                  | -3.34                   |
| AT-TA-a2b1 | 6.76            | 0.93             | -0.64           | 0.24                 | -4.72            | 0.15                  | 2.72                    |
| AT-TA-a2b2 | -16.49          | 44.08            | -15.80          | 13.37                | -47.94           | 5.99                  | -19.24                  |
| CG-AT-a1b1 | -2.81           | 12.61            | -7.48           | 5.19                 | -22.10           | 2.18                  | -12.83                  |
| CG-AT-a1b2 | -2.93           | 0.02             | -0.23           | 0.00                 | -0.75            | 0.00                  | -3.89                   |
| CG-AT-a2b1 | 13.66           | 33.97            | -15.93          | 13.41                | -43.51           | 5.42                  | -21.83                  |
| CG-AT-a2b2 | 2.32            | 8.89             | -6.06           | 3.54                 | -19.12           | 1.55                  | -9.20                   |
| CG-CG-a1b1 | 2.90            | 21.44            | -11.77          | 9.36                 | -27.72           | 3.32                  | -3.13                   |
| CG-CG-a1b2 | -14.35          | 0.26             | -1.12           | 0.06                 | -2.00            | 0.05                  | -17.18                  |
| CG-CG-a2b1 | -9.34           | 16.81            | -10.88          | 7.18                 | -23.28           | 2.63                  | -17.56                  |
| CG-CG-a2b2 | 17.48           | 21.84            | -13.34          | 8.27                 | -37.36           | 3.81                  | 0.40                    |
| CG-GC-a1b1 | -11.37          | 10.31            | -8.00           | 4.10                 | -20.54           | 1.92                  | -24.21                  |
| CG-GC-a1b2 | 6.98            | 0.05             | -0.33           | 0.01                 | -0.93            | 0.01                  | 5.79                    |
| CG-GC-a2b1 | -4.18           | 39.10            | -18.79          | 15.51                | -48.40           | 5.94                  | -12.57                  |
| CG-GC-a2b2 | -11.45          | 10.48            | -8.08           | 4.16                 | -20.71           | 1.95                  | -24.28                  |

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVDZ-Niveau (Fortsetzung):

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| GC-AT-a1b1 | -15.92          | 24.85            | -13.09          | 9.27                 | -39.01           | 4.21                  | -30.88                  |
| GC-AT-a1b2 | 6.91            | 0.11             | -0.71           | 0.02                 | -1.60            | 0.02                  | 4.78                    |
| GC-AT-a2b1 | 5.54            | 10.60            | -6.87           | 4.00                 | -18.26           | 1.89                  | -3.50                   |
| GC-AT-a2b2 | -7.73           | 17.28            | -9.23           | 7.54                 | -25.85           | 2.68                  | -15.98                  |
| GC-CG-a1b1 | -33.80          | 28.22            | -15.65          | 10.95                | -39.45           | 4.57                  | -47.01                  |
| GC-CG-a1b2 | 24.08           | 1.41             | -3.26           | 0.42                 | -5.28            | 0.25                  | 17.79                   |
| GC-CG-a2b1 | 21.96           | 1.10             | -3.26           | 0.30                 | -5.33            | 0.23                  | 15.24                   |
| GC-CG-a2b2 | -33.99          | 28.64            | -15.84          | 11.15                | -39.00           | 4.39                  | -46.53                  |
| TA-AT-a1b1 | -8.84           | 9.96             | -5.14           | 3.99                 | -20.10           | 1.68                  | -18.87                  |
| TA-AT-a1b2 | 3.55            | 0.01             | -0.14           | 0.00                 | -0.61            | 0.00                  | 2.82                    |
| TA-AT-a2b1 | -6.06           | 30.31            | -12.76          | 11.62                | -39.47           | 5.08                  | -12.63                  |
| TA-AT-a2b2 | -8.92           | 10.16            | -5.25           | 4.09                 | -20.30           | 1.71                  | -18.94                  |

Tabelle A.13: Zwei-Körper-Energiebeiträge erhalten mit DFT-SAPT(LPBE0AC) in kJ/mol (aVDZ).

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVTZ-Niveau:

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| AT-AT-a1b1 | -6.49           | 29.65            | -13.45          | 12.61                | -41.64           | 5.13                  | -15.21                  |
| AT-AT-a1b2 | -2.67           | 0.25             | -0.37           | 0.06                 | -2.10            | 0.05                  | -4.79                   |
| AT-AT-a2b1 | -4.19           | 9.60             | -4.86           | 3.95                 | -17.92           | 1.67                  | -12.16                  |
| AT-AT-a2b2 | -3.09           | 38.23            | -15.56          | 12.99                | -41.36           | 5.15                  | -5.92                   |
| AT-CG-a1b1 | -6.13           | 31.49            | -15.25          | 13.29                | -41.87           | 5.29                  | -14.46                  |
| AT-CG-a1b2 | -9.14           | 2.65             | -2.90           | 0.89                 | -6.63            | 0.48                  | -14.87                  |
| AT-CG-a2b1 | 1.80            | 1.02             | -1.91           | 0.32                 | -5.32            | 0.22                  | -3.88                   |
| AT-CG-a2b2 | -6.10           | 41.88            | -17.82          | 13.34                | -50.88           | 6.20                  | -15.78                  |
| AT-GC-a1b1 | -6.99           | 24.14            | -12.81          | 9.80                 | -38.77           | 4.44                  | -21.20                  |
| AT-GC-a1b2 | 3.23            | 0.63             | -0.71           | 0.20                 | -2.75            | 0.10                  | 0.70                    |
| AT-GC-a2b1 | 5.55            | 15.39            | -8.48           | 6.79                 | -23.24           | 2.40                  | -1.97                   |
| AT-GC-a2b2 | -19.87          | 42.13            | -17.72          | 14.00                | -42.05           | 5.67                  | -20.86                  |
| AT-TA-a1b1 | -15.94          | 42.71            | -16.08          | 13.71                | -50.07           | 6.30                  | -21.80                  |
| AT-TA-a1b2 | -0.72           | 5.41             | -2.81           | 2.16                 | -8.41            | 0.82                  | -3.77                   |
| AT-TA-a2b1 | 6.78            | 0.94             | -0.68           | 0.26                 | -5.03            | 0.18                  | 2.44                    |
| AT-TA-a2b2 | -16.33          | 43.90            | -16.53          | 14.12                | -50.69           | 6.44                  | -21.61                  |
| CG-AT-a1b1 | -2.86           | 12.52            | -7.77           | 5.47                 | -23.24           | 2.33                  | -14.00                  |
| CG-AT-a1b2 | -2.93           | 0.03             | -0.23           | 0.00                 | -0.78            | 0.00                  | -3.91                   |
| CG-AT-a2b1 | -13.44          | 33.77            | -16.61          | 14.09                | -45.68           | 5.74                  | -23.73                  |
| CG-AT-a2b2 | 2.35            | 8.84             | -6.34           | 3.79                 | -20.11           | 1.66                  | -10.15                  |
| CG-CG-a1b1 | 2.95            | 21.29            | -12.14          | 9.74                 | -29.27           | 3.54                  | -4.60                   |
| CG-CG-a1b2 | -14.33          | 0.26             | -1.14           | 0.06                 | -2.11            | 0.05                  | -17.27                  |
| CG-CG-a2b1 | -9.31           | 16.69            | -11.32          | 7.59                 | -24.65           | 2.82                  | -18.87                  |
| CG-CG-a2b2 | 17.67           | 21.71            | -13.89          | 8.78                 | -39.14           | 4.05                  | -1.14                   |
| CG-GC-a1b1 | -11.48          | 10.25            | -8.30           | 4.38                 | -21.61           | 2.06                  | -25.36                  |
| CG-GC-a1b2 | 6.95            | 0.05             | -0.34           | 0.01                 | -0.98            | 0.01                  | 5.71                    |
| CG-GC-a2b1 | -3.83           | 38.83            | -19.51          | 16.23                | -50.86           | 6.31                  | -14.64                  |
| CG-GC-a2b2 | -11.56          | 10.42            | -8.38           | 4.45                 | -21.80           | 2.08                  | -25.45                  |



Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVTZ-Niveau (Fortsetzung):

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| GC-AT-a1b1 | -15.79          | 24.67            | -13.62          | 9.79                 | -40.89           | 4.46                  | -32.60                  |
| GC-AT-a1b2 | 6.91            | 0.11             | -0.72           | 0.03                 | -1.69            | 0.03                  | 4.70                    |
| GC-AT-a2b1 | 5.46            | 10.56            | -7.19           | 4.30                 | -19.31           | 2.03                  | -4.55                   |
| GC-AT-a2b2 | -7.66           | 17.15            | -9.58           | 7.89                 | -27.28           | 2.88                  | -17.31                  |
| GC-CG-a1b1 | -33.61          | 28.03            | -16.22          | 11.52                | -41.54           | 4.87                  | -48.86                  |
| GC-CG-a1b2 | 24.15           | 1.40             | -3.34           | 0.47                 | -5.63            | 0.29                  | 17.51                   |
| GC-CG-a2b1 | 21.98           | 1.09             | -3.34           | 0.33                 | -5.70            | 0.27                  | 14.88                   |
| GC-CG-a2b2 | -33.80          | 28.44            | -16.42          | 11.72                | -41.03           | 4.68                  | -48.34                  |
| TA-AT-a1b1 | -8.83           | 9.89             | -5.39           | 4.23                 | -21.12           | 1.81                  | -19.86                  |
| TA-AT-a1b2 | 3.54            | 0.00             | -0.14           | 0.00                 | -0.63            | 0.00                  | 2.79                    |
| TA-AT-a2b1 | -6.00           | 30.15            | -13.42          | 12.30                | -41.41           | 5.36                  | -14.43                  |
| TA-AT-a2b2 | -8.92           | 10.09            | -5.51           | 4.33                 | -21.31           | 1.84                  | -19.94                  |

Tabelle A.14: Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) in kJ/mol (aVTZ).

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVQZ-Niveau:

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| AT-AT-a1b1 | -6.55           | 29.86            | -12.95          | 12.08                | -39.73           | 4.86                  | -13.41                  |
| AT-AT-a1b2 | -2.67           | 0.25             | -0.36           | 0.06                 | -2.00            | 0.04                  | -4.69                   |
| AT-AT-a2b1 | -4.16           | 9.62             | -4.60           | 3.70                 | -16.95           | 1.55                  | -11.22                  |
| AT-AT-a2b2 | -3.16           | 38.35            | -14.88          | 12.33                | -38.89           | 4.74                  | -3.74                   |
| AT-CG-a1b1 | -6.30           | 31.71            | -14.76          | 12.77                | -39.81           | 4.98                  | -12.64                  |
| AT-CG-a1b2 | -9.15           | 2.66             | -2.81           | 0.82                 | -6.22            | 0.43                  | -14.49                  |
| AT-CG-a2b1 | 1.77            | 1.01             | -1.85           | 0.29                 | -4.98            | 0.19                  | -3.56                   |
| AT-CG-a2b2 | -6.33           | 42.04            | -17.00          | 12.55                | -48.09           | 5.76                  | -13.44                  |
| AT-GC-a1b1 | -6.99           | 24.28            | -12.28          | 9.27                 | -37.01           | 4.20                  | -19.47                  |
| AT-GC-a1b2 | 3.24            | 0.64             | -0.70           | 0.19                 | -2.61            | 0.09                  | 0.84                    |
| AT-GC-a2b1 | 5.37            | 15.52            | -8.15           | 6.48                 | -21.97           | 2.23                  | -0.89                   |
| AT-GC-a2b2 | -19.83          | 42.29            | -17.02          | 13.32                | -39.47           | 5.22                  | -18.46                  |
| AT-TA-a1b1 | -16.11          | 42.89            | -15.37          | 12.98                | -47.36           | 5.86                  | -19.47                  |
| AT-TA-a1b2 | -0.79           | 5.46             | -2.73           | 2.09                 | -7.89            | 0.74                  | -3.34                   |
| AT-TA-a2b1 | 6.76            | 0.93             | -0.64           | 0.24                 | -4.72            | 0.15                  | 2.72                    |
| AT-TA-a2b2 | -16.49          | 44.08            | -15.80          | 13.37                | -47.94           | 5.99                  | -19.24                  |
| CG-AT-a1b1 | -2.81           | 12.61            | -7.48           | 5.19                 | -22.10           | 2.18                  | -12.83                  |
| CG-AT-a1b2 | -2.93           | 0.02             | -0.23           | 0.00                 | -0.75            | 0.00                  | -3.89                   |
| CG-AT-a2b1 | -13.66          | 33.97            | -15.92          | 13.41                | -43.51           | 5.42                  | -21.83                  |
| CG-AT-a2b2 | 2.32            | 8.89             | -6.06           | 3.54                 | -19.12           | 1.55                  | -9.20                   |
| CG-CG-a1b1 | 2.91            | 21.44            | -11.77          | 9.36                 | -27.72           | 3.32                  | -3.13                   |
| CG-CG-a1b2 | -14.35          | 0.26             | -1.12           | 0.06                 | -2.00            | 0.05                  | -17.17                  |
| CG-CG-a2b1 | -9.33           | 16.81            | -10.88          | 7.18                 | -23.28           | 2.63                  | -17.56                  |
| CG-CG-a2b2 | 17.48           | 21.84            | -13.34          | 8.27                 | -37.36           | 3.81                  | 0.40                    |
| CG-GC-a1b1 | -11.37          | 10.31            | -8.00           | 4.10                 | -20.54           | 1.92                  | -24.21                  |
| CG-GC-a1b2 | 6.98            | 0.05             | -0.33           | 0.01                 | -0.93            | 0.01                  | 5.79                    |
| CG-GC-a2b1 | -4.18           | 39.10            | -18.79          | 15.51                | -48.40           | 5.94                  | -12.57                  |
| CG-GC-a2b2 | -11.45          | 10.48            | -8.08           | 4.16                 | -20.71           | 1.95                  | -24.28                  |

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVQZ-Niveau (Fortsetzung):

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| GC-AT-a1b1 | -15.92          | 24.85            | -13.09          | 9.26                 | -39.01           | 4.21                  | -30.88                  |
| GC-AT-a1b2 | 6.91            | 0.11             | -0.71           | 0.02                 | -1.60            | 0.02                  | 4.78                    |
| GC-AT-a1b2 | 5.54            | 10.60            | -6.87           | 4.00                 | -18.26           | 1.88                  | -3.50                   |
| GC-AT-a2b2 | -7.73           | 17.28            | -9.23           | 7.54                 | -25.85           | 2.68                  | -15.97                  |
| GC-CG-a1b1 | -33.80          | 28.22            | -15.65          | 10.95                | -39.45           | 4.57                  | -47.01                  |
| GC-CG-a1b2 | 24.08           | 1.41             | -3.26           | 0.42                 | -5.28            | 0.25                  | 17.79                   |
| GC-CG-a2b1 | 21.96           | 1.10             | -3.26           | 0.30                 | -5.33            | 0.23                  | 15.24                   |
| GC-CG-a2b2 | -33.99          | 28.64            | -15.84          | 11.15                | -39.00           | 4.39                  | -46.53                  |
| TA-AT-a1b1 | -8.84           | 9.96             | -5.14           | 3.99                 | -20.10           | 1.68                  | -18.87                  |
| TA-AT-a1b2 | 3.55            | 0.01             | -0.13           | 0.00                 | -0.61            | 0.00                  | 2.82                    |
| TA-AT-a2b1 | -6.06           | 30.31            | -12.76          | 11.62                | -39.47           | 5.08                  | -12.63                  |
| TA-AT-a2b2 | -8.92           | 10.16            | -5.25           | 4.08                 | -20.30           | 1.71                  | -18.93                  |

Tabelle A.15: Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) in kJ/mol (aVQZ).

**Zweikörperbeiträge im Dimer-Basissatz (B-DNA)**

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVDZ-Niveau:

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| AT-AT-a1b1 | -9.69           | 32.14            | -13.31          | 11.92                | -46.96           | 5.51                  | -21.72                  |
| AT-AT-a1b2 | -1.81           | 6.60             | -3.45           | 2.57                 | -9.29            | 0.95                  | -4.87                   |
| AT-AT-a2b1 | -1.86           | 2.03             | -0.93           | 0.52                 | -6.24            | 0.33                  | -6.25                   |
| AT-AT-a2b2 | -0.61           | 18.46            | -7.68           | 5.51                 | -30.86           | 2.76                  | -13.18                  |
| AT-CG-a1b1 | -2.67           | 22.17            | -11.69          | 8.55                 | -35.51           | 3.86                  | -15.99                  |
| AT-CG-a1b2 | -12.03          | 22.56            | -13.60          | 9.63                 | -22.35           | 3.18                  | -14.21                  |
| AT-CG-a2b1 | 4.14            | 0.07             | -0.71           | 0.01                 | -1.45            | 0.02                  | 2.11                    |
| AT-CG-a2b2 | -1.93           | 24.06            | -10.46          | 7.88                 | -38.80           | 3.81                  | -16.32                  |
| AT-GC-a1b1 | -9.41           | 27.76            | -13.87          | 10.79                | -44.09           | 4.81                  | -25.19                  |
| AT-GC-a1b2 | 1.47            | 12.08            | -6.45           | 5.36                 | -11.83           | 1.56                  | 1.64                    |
| AT-GC-a2b1 | 1.07            | 12.94            | -7.00           | 5.91                 | -13.00           | 1.69                  | 0.82                    |
| AT-GC-a2b2 | -7.08           | 19.49            | -9.53           | 5.96                 | -31.23           | 3.02                  | -20.39                  |
| AT-TA-a1b1 | -3.69           | 22.25            | -9.12           | 7.29                 | -36.42           | 3.56                  | -17.00                  |
| AT-TA-a1b2 | -8.15           | 34.27            | -17.13          | 16.38                | -26.32           | 4.46                  | 1.93                    |
| AT-TA-a2b1 | 4.56            | 0.07             | -0.16           | 0.01                 | -1.41            | 0.01                  | 3.09                    |
| AT-TA-a2b2 | -3.68           | 21.94            | -9.00           | 7.19                 | -36.37           | 3.53                  | -17.24                  |
| CG-AT-a1b1 | -2.48           | 20.06            | -10.85          | 7.88                 | -31.89           | 3.42                  | -14.50                  |
| CG-AT-a1b2 | -3.60           | 1.36             | -1.19           | 0.36                 | -3.70            | 0.20                  | -6.70                   |
| CG-AT-a2b1 | -17.37          | 39.56            | -19.84          | 18.28                | -33.34           | 5.28                  | -9.48                   |
| CG-AT-a2b2 | -4.49           | 14.60            | -8.20           | 5.32                 | -27.61           | 2.45                  | -18.62                  |
| CG-CG-a1b1 | 11.33           | 19.11            | -10.88          | 7.21                 | -29.79           | 3.18                  | -0.07                   |
| CG-CG-a1b2 | -20.26          | 6.15             | -5.38           | 2.05                 | -8.98            | 0.89                  | -26.15                  |
| CG-CG-a2b1 | -8.86           | 11.67            | -8.18           | 5.13                 | -12.93           | 1.70                  | -12.37                  |
| CG-CG-a2b2 | 7.43            | 31.69            | -16.67          | 11.98                | -48.45           | 5.20                  | -9.47                   |
| CG-GC-a1b1 | -12.61          | 16.31            | -10.76          | 6.21                 | -29.04           | 2.90                  | -28.05                  |
| CG-GC-a1b2 | 7.85            | 3.03             | -2.05           | 1.12                 | -4.99            | 0.39                  | 5.29                    |
| CG-GC-a2b1 | -20.83          | 59.88            | -30.38          | 28.14                | -44.87           | 7.66                  | -3.25                   |
| CG-GC-a2b2 | -12.53          | 16.13            | -10.64          | 6.11                 | -28.97           | 2.88                  | -28.07                  |

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVDZ-Niveau (Fortsetzung):

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| GC-AT-a1b1 | -22.36          | 34.16            | -15.83          | 12.72                | -49.62           | 5.68                  | -36.74                  |
| GC-AT-a1b2 | 9.09            | 3.27             | -3.39           | 1.03                 | -7.10            | 0.51                  | 3.36                    |
| GC-AT-a2b1 | 6.43            | 1.97             | -2.39           | 0.48                 | -6.42            | 0.38                  | 0.41                    |
| GC-AT-a2b2 | -2.17           | 17.56            | -8.92           | 6.64                 | -28.90           | 2.83                  | -13.34                  |
| GC-CG-a1b1 | -27.54          | 23.62            | -13.61          | 9.16                 | -37.63           | 4.08                  | -43.29                  |
| GC-CG-a1b2 | 25.88           | 15.54            | -12.42          | 6.11                 | -20.02           | 2.28                  | 17.26                   |
| GC-CG-a2b1 | 18.31           | 0.07             | -1.33           | 0.01                 | -1.49            | 0.02                  | 15.68                   |
| GC-CG-a2b2 | -27.54          | 23.41            | -13.54          | 9.04                 | -37.64           | 4.06                  | -43.59                  |
| TA-AT-a1b1 | -9.43           | 17.71            | -8.18           | 6.67                 | -30.26           | 2.89                  | -21.29                  |
| TA-AT-a1b2 | 6.64            | 0.59             | -0.72           | 0.13                 | -2.80            | 0.10                  | 3.96                    |
| TA-AT-a2b1 | -3.45           | 20.23            | -8.55           | 7.72                 | -23.28           | 3.03                  | -5.61                   |
| TA-AT-a2b2 | -9.17           | 17.39            | -7.97           | 6.48                 | -30.10           | 2.85                  | -21.20                  |

Tabelle A.16: Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) in kJ/mol (aVDZ).

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVTZ-Niveau:

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| AT-AT-a1b1 | -9.54           | 31.91            | -13.84          | 12.47                | -49.13           | 5.82                  | -23.70                  |
| AT-AT-a1b2 | -1.80           | 6.56             | -3.64           | 2.75                 | -9.94            | 1.05                  | -5.47                   |
| AT-AT-a2b1 | -1.83           | 2.03             | -0.98           | 0.56                 | -6.59            | 0.37                  | -6.54                   |
| AT-AT-a2b2 | -0.55           | 18.34            | -8.02           | 5.84                 | -32.48           | 2.96                  | -14.71                  |
| AT-CG-a1b1 | -2.57           | 22.00            | -12.12          | 8.99                 | -37.19           | 4.09                  | -17.56                  |
| AT-CG-a1b2 | -12.00          | 22.44            | -14.2           | 10.23                | -23.81           | 3.40                  | -15.50                  |
| AT-CG-a2b1 | 4.15            | 0.07             | -0.72           | 0.02                 | -1.52            | 0.02                  | 2.03                    |
| AT-CG-a2b2 | -1.85           | 23.91            | -10.94          | 8.36                 | -40.78           | 4.08                  | -18.17                  |
| AT-GC-a1b1 | -9.36           | 27.59            | -14.41          | 11.32                | -46.13           | 5.09                  | -27.15                  |
| AT-GC-a1b2 | 1.57            | 12.01            | -6.67           | 5.58                 | -12.67           | 1.70                  | 0.95                    |
| AT-GC-a2b1 | 1.15            | 12.86            | -7.31           | 6.22                 | -13.95           | 1.83                  | 0.00                    |
| AT-GC-a2b2 | -7.12           | 19.38            | -9.93           | 6.36                 | -32.92           | 3.24                  | -22.07                  |
| AT-TA-a1b1 | -3.60           | 22.11            | -9.53           | 7.71                 | -38.21           | 3.80                  | -18.66                  |
| AT-TA-a1b2 | -8.08           | 34.10            | -17.91          | 17.21                | -28.09           | 4.77                  | 0.42                    |
| AT-TA-a2b1 | 4.55            | 0.07             | -0.16           | 0.01                 | -1.49            | 0.01                  | 3.00                    |
| AT-TA-a2b2 | -3.60           | 21.81            | -9.41           | 7.61                 | -38.15           | 3.76                  | -18.89                  |
| CG-AT-a1b1 | -2.51           | 19.90            | -11.26          | 8.29                 | -33.51           | 3.63                  | -16.15                  |
| CG-AT-a1b2 | -3.63           | 1.35             | -1.24           | 0.40                 | -3.97            | 0.23                  | -6.97                   |
| CG-AT-a2b1 | -17.25          | 39.42            | -20.81          | 19.34                | -35.48           | 5.65                  | -11.22                  |
| CG-AT-a2b2 | -4.45           | 14.50            | -8.55           | 5.63                 | -29.03           | 2.62                  | -19.98                  |
| CG-CG-a1b1 | 11.35           | 18.97            | -11.29          | 7.61                 | -31.35           | 3.38                  | -1.59                   |
| CG-CG-a1b2 | -20.36          | 6.16             | -5.59           | 2.22                 | -9.64            | 0.99                  | -26.81                  |
| CG-CG-a2b1 | -8.85           | 11.61            | -8.50           | 5.44                 | -13.87           | 1.84                  | -13.25                  |
| CG-CG-a2b2 | 7.659           | 31.462           | -17.26          | 12.55                | -50.78           | 5.53                  | -11.55                  |
| CG-GC-a1b1 | -12.79          | 16.29            | -11.20          | 6.61                 | -30.55           | 3.10                  | -29.67                  |
| CG-GC-a1b2 | 7.89            | 4.00             | -2.09           | 1.16                 | -5.33            | 0.44                  | 4.99                    |
| CG-GC-a2b1 | -20.49          | 59.41            | -31.78          | 29.56                | -47.79           | 8.17                  | -5.62                   |
| CG-GC-a2b2 | -12.63          | 16.01            | -11.04          | 6.51                 | -30.47           | 3.07                  | -29.68                  |

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVTZ-Niveau (Fortsetzung):

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| GC-AT-a1b1 | -22.28          | 34.00            | -16.40          | 13.29                | -52.01           | 6.02                  | -38.97                  |
| GC-AT-a1b2 | 9.13            | 3.27             | -3.55           | 1.15                 | -7.64            | 0.58                  | 2.89                    |
| GC-AT-a2b1 | 6.44            | 1.97             | -2.46           | 0.53                 | -6.78            | 0.42                  | 0.08                    |
| GC-AT-a2b2 | -2.11           | 17.42            | -9.27           | 6.98                 | -30.38           | 3.00                  | -14.76                  |
| GC-CG-a1b1 | -27.57          | 23.47            | -14.12          | 9.67                 | -39.47           | 4.33                  | -45.15                  |
| GC-CG-a1b2 | 26.19           | 15.45            | -12.96          | 6.56                 | -21.36           | 2.47                  | 16.23                   |
| GC-CG-a2b1 | 18.27           | 0.09             | -1.36           | 0.01                 | -1.56            | 0.02                  | 15.56                   |
| GC-CG-a2b2 | -27.58          | 23.21            | -13.95          | 9.47                 | -39.49           | 4.31                  | -45.44                  |
| TA-AT-a1b1 | -9.37           | 17.56            | -8.52           | 7.01                 | -31.78           | 3.08                  | -22.75                  |
| TA-AT-a1b2 | 6.67            | 0.59             | -0.76           | 0.14                 | -3.01            | 0.11                  | 3.77                    |
| TA-AT-a2b1 | -3.40           | 20.15            | -9.01           | 8.20                 | -24.62           | 3.25                  | -6.78                   |
| TA-AT-a2b2 | -9.12           | 17.25            | -8.32           | 6.82                 | -31.61           | 3.04                  | -22.65                  |

Tabelle A.17: Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) in kJ/mol (aVTZ).

Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVQZ-Niveau:

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| AT-AT-a1b1 | -9.51           | 31.85            | -13.84          | 12.46                | -49.93           | 6.01                  | -24.36                  |
| AT-AT-a1b2 | -1.79           | 6.55             | -3.63           | 2.74                 | -10.13           | 1.09                  | -5.62                   |
| AT-AT-a2b1 | -1.82           | 2.02             | -0.98           | 0.56                 | -6.68            | 0.38                  | -6.61                   |
| AT-AT-a2b2 | -0.53           | 18.30            | -8.02           | 5.83                 | -32.96           | 3.06                  | -15.11                  |
| AT-CG-a1b1 | -2.55           | 21.95            | -12.10          | 8.97                 | -37.78           | 4.21                  | -18.04                  |
| AT-CG-a1b2 | -11.98          | 22.42            | -14.22          | 10.23                | -24.33           | 3.53                  | -15.90                  |
| AT-CG-a2b1 | 4.14            | 0.06             | -0.73           | 0.01                 | -1.54            | 0.02                  | 2.00                    |
| AT-CG-a2b2 | -1.82           | 23.86            | -10.93          | 8.34                 | -41.40           | 4.21                  | -18.69                  |
| AT-GC-a1b1 | -9.33           | 27.54            | -14.41          | 11.31                | -46.86           | 5.25                  | -27.75                  |
| AT-GC-a1b2 | 1.59            | 11.99            | -6.67           | 5.57                 | -12.93           | 1.76                  | 0.75                    |
| AT-GC-a2b1 | 1.16            | 12.84            | -7.31           | 6.22                 | -14.27           | 1.91                  | -0.25                   |
| AT-GC-a2b2 | -7.11           | 19.34            | -9.94           | 6.35                 | -33.45           | 3.35                  | -22.51                  |
| AT-TA-a1b1 | -3.56           | 22.07            | -9.52           | 7.69                 | -38.79           | 3.92                  | -19.12                  |
| AT-TA-a1b2 | -8.05           | 34.05            | -17.91          | 17.21                | -28.71           | 4.94                  | -0.06                   |
| AT-TA-a2b1 | 4.54            | 0.06             | -0.17           | 0.01                 | -1.51            | 0.02                  | 2.97                    |
| AT-TA-a2b2 | -3.56           | 21.76            | -9.40           | 7.59                 | -38.72           | 3.88                  | -19.35                  |
| CG-AT-a1b1 | -2.51           | 19.86            | -11.26          | 8.28                 | -34.06           | 3.75                  | -16.63                  |
| CG-AT-a1b2 | -3.62           | 1.34             | -1.23           | 0.39                 | -4.04            | 0.24                  | -7.03                   |
| CG-AT-a2b1 | -17.15          | 39.33            | -20.84          | 19.30                | -36.22           | 5.84                  | -11.80                  |
| CG-AT-a2b2 | -4.44           | 14.47            | -8.56           | 5.63                 | -29.48           | 2.71                  | -20.38                  |
| CG-CG-a1b1 | 11.39           | 18.94            | -11.30          | 7.61                 | -31.88           | 3.50                  | -2.02                   |
| CG-CG-a1b2 | -20.29          | 6.11             | -5.57           | 2.22                 | -9.84            | 1.03                  | -26.97                  |
| CG-CG-a2b1 | -8.83           | 11.58            | -8.50           | 5.43                 | -14.18           | 1.92                  | -13.50                  |
| CG-CG-a2b2 | 7.68            | 31.41            | -17.26          | 12.54                | -51.58           | 5.70                  | -12.21                  |
| CG-GC-a1b1 | -12.76          | 16.17            | -11.21          | 6.61                 | -31.06           | 3.20                  | -30.14                  |
| CG-GC-a1b2 | 7.90            | 2.99             | -2.09           | 1.15                 | -5.42            | 0.45                  | 4.92                    |
| CG-GC-a2b1 | -20.39          | 59.43            | -31.71          | 29.50                | -48.81           | 8.44                  | -6.42                   |
| CG-GC-a2b2 | -12.67          | 16.00            | -11.08          | 6.51                 | -30.98           | 3.17                  | -30.14                  |



Einzelbeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) auf aVQZ-Niveau (Fortsetzung):

| Tetramer   | $E_{pol}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{ind-exch}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{disp-exch}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| GC-AT-a1b1 | -22.18          | 33.84            | -16.39          | 13.28                | -52.85           | 6.21                  | -39.66                  |
| GC-AT-a1b2 | 9.13            | 3.25             | -3.54           | 1.13                 | -7.79            | 0.60                  | 2.65                    |
| GC-AT-a2b1 | 6.45            | 1.96             | -2.46           | 0.53                 | -6.89            | 0.44                  | -0.01                   |
| GC-AT-a2b2 | -2.08           | 17.39            | -9.27           | 6.98                 | -30.86           | 3.10                  | -15.16                  |
| GC-CG-a1b1 | -27.53          | 23.40            | -14.10          | 9.65                 | -40.11           | 4.47                  | -45.68                  |
| GC-CG-a1b2 | 26.15           | 15.45            | -12.93          | 6.55                 | -21.79           | 2.57                  | 15.89                   |
| GC-CG-a2b1 | 18.29           | 0.06             | -1.36           | 0.01                 | -1.58            | 0.02                  | 15.53                   |
| GC-CG-a2b2 | -27.53          | 23.19            | -14.04          | 9.53                 | -40.14           | 4.44                  | -45.98                  |
| TA-AT-a1b1 | -9.36           | 17.53            | -8.52           | 7.00                 | -32.28           | 3.19                  | -23.17                  |
| TA-AT-a1b2 | 6.65            | 0.58             | -0.76           | 0.14                 | -3.06            | 0.12                  | 3.70                    |
| TA-AT-a2b1 | -3.38           | 20.10            | -8.99           | 8.17                 | -25.07           | 3.35                  | -7.16                   |
| TA-AT-a2b2 | 9.11            | 17.21            | -8.32           | 6.81                 | -32.10           | 3.14                  | -23.07                  |

Tabelle A.18: Zwei-Körper-Energiebeiträge aus DFT-SAPT(LPBE0AC) in kJ/mol (aVQZ).

### A.1.5 Vergleich der Gesamtwechselwirkungsenergien im vollen Tetramer Basissatz mit der Summe der Zwei-Körper-Beiträge im Dimer-Basissatz für A- und B-DNA

Vergleich für A-DNA:

$a_n$  und  $b_m$  stehen hier für die möglichen vier Dimere:  $a_1b_1, a_1b_2, a_2b_1$  und  $a_2b_2$

| SYSTEM                      | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|-----------------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| AT-AT ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -17.23         | 76.99            | -32.83          | 29.72                | -99.43           | 12.13                 | -34.29                  |
| AT-AT ( $\sum a_nb_m$ )     | -16.43         | 77.71            | -34.23          | 29.60                | -103.01          | 12.01                 | -38.09                  |
| AT-CG ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -20.72         | 75.45            | -32.72          | 27.60                | -100.47          | 12.13                 | -42.70                  |
| AT-CG ( $\sum a_nb_m$ )     | -19.58         | 77.02            | -37.88          | 27.84                | -104.69          | 12.19                 | -48.99                  |
| AT-GC ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -16.40         | 82.23            | -37.94          | 32.42                | -103.43          | 12.96                 | -33.89                  |
| AT-GC ( $\sum a_nb_m$ )     | -18.08         | 82.28            | -39.72          | 30.79                | -106.81          | 12.62                 | -43.33                  |
| AT-TA ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -25.52         | 92.63            | -34.97          | 30.94                | -110.81          | 13.97                 | -38.76                  |
| AT-TA ( $\sum a_nb_m$ )     | -26.20         | 92.93            | -36.10          | 30.26                | -114.19          | 13.74                 | -44.74                  |
| CG-AT ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -14.94         | 54.21            | -27.68          | 23.78                | -86.40           | 9.95                  | -43.30                  |
| CG-AT ( $\sum a_nb_m$ )     | -16.87         | 55.11            | -30.94          | 23.36                | -89.80           | 9.73                  | -51.80                  |
| CG-CG ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | 5.18           | 58.08            | -31.41          | 26.06                | -90.59           | 10.42                 | -23.89                  |
| CG-CG ( $\sum a_nb_m$ )     | -3.02          | 59.93            | -38.49          | 26.18                | -95.16           | 10.46                 | -41.88                  |
| CG-GC ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -24.11         | 60.087           | -32.79          | 27.00                | -92.62           | 11.15                 | -53.67                  |
| CG-GC ( $\sum a_nb_m$ )     | -19.91         | 59.55            | -36.53          | 25.07                | -95.25           | 10.46                 | -59.72                  |
| GC-AT ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -13.14         | 50.29            | -24.48          | 20.92                | -84.23           | 9.11                  | -43.37                  |
| GC-AT ( $\sum a_nb_m$ )     | -11.08         | 52.49            | -31.11          | 22.00                | -89.17           | 9.39                  | -49.76                  |
| GC-CG ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -31.74         | 55.88            | -28.67          | 22.82                | -89.19           | 9.92                  | -63.86                  |
| GC-CG ( $\sum a_nb_m$ )     | -21.27         | 58.97            | -39.33          | 24.04                | -93.89           | 10.11                 | -64.80                  |
| TA-AT ( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -21.13         | 48.40            | -22.28          | 20.21                | -80.45           | 8.84                  | -48.45                  |
| TA-AT ( $\sum a_nb_m$ )     | -20.21         | 50.13            | -24.45          | 20.86                | -84.49           | 9.00                  | -51.44                  |

Tabelle A.19: Aufsummierte DFT-SAPT/LPBE0AC-Beiträge berechnet im Dimer-Basissatz im Vergleich mit den im Tetramer-Basissatz berechneten DFT-SAPT-Wechselwirkungsenergien in kJ/mol für A-DNA (aVTZ).

Vergleich für B-DNA:

| SYSTEM                     | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{ind}^{(2)}$ | $E_{exch-ind}^{(2)}$ | $E_{disp}^{(2)}$ | $E_{exch-disp}^{(2)}$ | $E_{tot} + \delta_{HF}$ |
|----------------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| AT-AT( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -15.87         | 57.73            | -24.89          | 21.75                | -94.25           | 10.21                 | -47.66                  |
| AT-AT( $\sum a_nb_m$ )     | -13.72         | 58.83            | -26.48          | 21.62                | -98.14           | 10.19                 | -50.42                  |
| AT-CG( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -12.73         | 67.48            | -33.02          | 27.48                | -99.19           | 11.62                 | -41.08                  |
| AT-CG( $\sum a_nb_m$ )     | -12.29         | 68.42            | -37.99          | 27.59                | -103.30          | 11.58                 | -49.20                  |
| AT-GC( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -14.47         | 70.06            | -34.36          | 29.39                | -101.52          | 12.04                 | -41.96                  |
| AT-GC( $\sum a_nb_m$ )     | -13.77         | 71.84            | -38.33          | 29.48                | -105.67          | 11.86                 | -48.26                  |
| AT-TA( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -11.68         | 77.12            | -35.89          | 32.68                | -102.35          | 12.52                 | -30.66                  |
| AT-TA( $\sum a_nb_m$ )     | -10.72         | 78.08            | -37.02          | 32.53                | -105.93          | 12.34                 | -34.13                  |
| CG-AT( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -28.19         | 73.99            | -38.94          | 34.44                | -97.87           | 12.41                 | -47.36                  |
| CG-AT( $\sum a_nb_m$ )     | -27.79         | 75.15            | -41.91          | 33.65                | -101.99          | 12.13                 | -54.33                  |
| CG-CG( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -4.81          | 65.92            | -34.16          | 28.10                | -100.60          | 11.81                 | -35.86                  |
| CG-CG( $\sum a_nb_m$ )     | -10.15         | 68.16            | -42.63          | 27.83                | -105.64          | 11.74                 | -53.21                  |
| CG-GC( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -43.50         | 94.02            | -52.73          | 46.37                | -110.47          | 15.54                 | -54.99                  |
| CG-GC( $\sum a_nb_m$ )     | -37.96         | 94.76            | -56.13          | 43.84                | -114.14          | 14.77                 | -59.99                  |
| GC-AT( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -8.00          | 54.73            | -26.00          | 21.60                | -92.32           | 9.98                  | -41.72                  |
| GC-AT( $\sum a_nb_m$ )     | -8.75          | 56.55            | -31.68          | 21.95                | -96.82           | 10.02                 | -50.76                  |
| GC-CG( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -12.94         | 60.53            | -31.67          | 24.77                | -96.80           | 10.93                 | -47.51                  |
| GC-CG( $\sum a_nb_m$ )     | -10.69         | 62.22            | -42.35          | 25.70                | -101.89          | 11.13                 | -58.79                  |
| TA-AT( $a_1a_2 + b_1b_2$ ) | -15.81         | 54.021           | -24.58          | 21.96                | -86.76           | 9.43                  | -44.08                  |
| TA-AT( $\sum a_nb_m$ )     | -15.22         | 55.54            | -26.61          | 22.16                | -91.02           | 9.49                  | -48.41                  |

Tabelle A.20: Aufsummierte DFT-SAPT/LPBE0AC-Beiträge berechnet im Dimer-Basissatz im Vergleich mit den im Tetramer-Basissatz berechneten DFT-SAPT-Wechselwirkungsenergien in kJ/mol für B-DNA (aVTZ).

### A.1.6 Energiebeiträge aus DFT-SAPT für die Interkalatoren in Wechselwirkung mit den benachbarten Basenpaaren

Alle Werte sind in kJ/mol angegeben. Nur für die Berechnung des Epiadriamycins mussten aVDZ-Basissätze benutzt werden, die Ergebnisse aller anderen Interkalatoren werden auf aVTZ-Niveau angegeben.

| SYSTEM                              | $E_{el}^{(1)}$ | $E_{exch}^{(1)}$ | $E_{Ind}^{(2)}$ | $E_{Disp}^{(2)}$ | $\delta_{HF}$ |
|-------------------------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|---------------|
| Proflavin (n) m BP1                 | -12.74         | 77.45            | -5.33           | -93.91           | -4.29         |
| Proflavin (n) m BP2                 | -14.77         | 79.59            | -4.85           | -95.77           | -3.66         |
| Proflavin (p) m BP1                 | -50.87         | 72.30            | -8.37           | -90.50           | -6.29         |
| Proflavin (p) m BP2                 | -46.43         | 75.05            | -7.59           | -93.79           | -5.23         |
| Ditercalinium m BP1                 | -27.17         | 71.80            | -4.59           | -93.33           | -3.46         |
| Ditercalinium m BP2                 | -30.55         | 110.50           | -6.36           | -115.55          | -6.39         |
| Epiadriamycin (n)<br>m BP1, ohne SK | -39.53         | 91.28            | -4.29           | -102.73          | -5.36         |
| Epiadriamycin (n)<br>m BP2, ohne SK | -122.61        | 210.74           | -28.70          | -135.15          | -21.29        |
| Epiadriamycin (n)<br>m BP1, mit SK  | -39.76         | 91.92            | -4.38           | -103.95          | -5.25         |
| Epiadriamycin (n)<br>m BP2, mit SK  | -92.97         | 196.64           | -16.72          | -148.94          | -11.71        |
| Epiadriamycin (p)<br>m BP1, mit SK  | -44.68         | 90.35            | -5.40           | -94.13           | —             |
| Epiadriamycin (p)<br>m BP2, mit SK  | -123.19        | 195.31           | -27.41          | -135.59          | —             |

Tabelle A.21: DFT-SAPT Energiebeiträge für die Wechselwirkung der ausgewählten Interkalatoren mit ihren Basenpaaren in kJ/mol.

(n) steht für neutral, (p) kennzeichnet die protonierten Systeme. SK steht für Seitenkette.

## **A.2 Erklärung**

Hiermit versichere ich, die vorliegende Doktorarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. Georg Jansen nur mit den angegebenen Hilfsmitteln selbstständig angefertigt zu haben.

Essen, den 22.10.2009

## A.3 Danksagung

Ich möchte mich bei sehr vielen Menschen bedanken, denn sie haben mir sehr dabei geholfen, dass diese Arbeit ein Erfolg für mich wird.

- Zu allererst gebührt mein Dank natürlich Prof Dr. Georg Jansen. Allein die Chance, noch einmal neu anfangen zu dürfen, hat mir sehr viel bedeutet. Dass er mit dem Thema auch genau meine Lieblingsmoleküle getroffen hat, war Zufall, es hat mir aber umso mehr Spaß bereitet. Darüber hinaus bedanke ich mich für schier endlose Geduld, die Beantwortung sämtlicher meiner Fragen zu jeder Zeit, sehr viel fachliche Anregung, aber auch für die vielen Freiheiten, die mir zuteil wurden. Hinzu kommt, dass ich sehr dankbar bin für das große Verständnis für lautes Fluchen meinerseits und vor allem für seinen unvergleichlich trockenen Humor, der das Arbeiten hier so wunderbar macht. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater wünschen können.
- Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Volker Staemmler bedanken, der die Zweitbegutachtung gemacht hat. Er war nicht nur in der Endphase der Arbeit, sondern auch weit darüber hinaus immer mit guten Ratschlägen für mich da und war nicht nur mir damit eine sehr große Hilfe. Ohne ihn hätte ich den Neuanfang in Essen nicht gewagt. Es ist ein schönes Gefühl, immer willkommen zu sein.
- Vielen Dank auch an Astrid „klein und gemein“ Tschapek, die den gesamten biochemischen Hintergrund ziemlich erbarmungslos auseinander genommen und mich immer wieder zum Durchhalten und Schreiben aufgefordert hat (Dein cooles Geschenk hat mich weniger abgelenkt als wir beide gefürchtet (du) und gehofft haben (ich)...).
- Rainer Schäffer sei gedankt für seine ausführlichen Erklärung und die Korrekturen. Außerdem danke ich ihm für seine Geduld in Sachen Kaffeekonsum und Ablenkung.
- Ich danke auch für die Hilfe des „Bochumer Teams“ in Form von Dr. Harald Forbert und Dr. Holger Langer. Du hast mich wieder gerettet, Harald...
- Auch dem Rest der Gruppe sei an dieser Stelle gedankt für viele gemütliche Gelegenheiten der Ablenkung, die mit sehr viel Kaffee geteilt wurden.

- Mein Dank gilt auch Nils Rheinheimer, der mich mit ständigem Anfeuern kontinuierlich motiviert hat, dass ich gut und schnell vorangekommen und nicht zwischenzeitlich untergegangen bin. Er ist es auch, dem ich verdanke, dass meine Wochenenden kleine Urlaube sind und mir erlauben, den Stress hinter mir zu lassen. Dank dir stehe ich sicher.
- Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie danken, die mich stets bestärkt hat, meinen Weg konsequent zu gehen wie ich es für richtig halte und nicht aufzugeben.

Diese Arbeit ist für Euch alle, die Ihr an meiner Seite ausgeharrt habt.

## A.4 Lebenslauf

- Name: S. Annamaria Fiethen
- Geburtsdatum: 13. Mai 1981
- Geburtsort: Alwaye/Indien
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Familienstand: ledig, keine Kinder
- Adresse: Steckendorferstr. 151-153,  
47798 Krefeld



### Promotion

- Seit 7. November 2005 Doktorandin an der Universität Duisburg-Essen im Fachbereich Chemie, AG Theoretisch-Organische Chemie (Prof. Dr. G. Jansen)

### Universitäre Ausbildung

- 1. Juli 2005 - 31. Oktober 2005: Doktorandin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Lehrstuhl für Theoretische und Computerchemie (Prof. Dr. C.M. Marian)
- 16. Oktober 2000 - 6. Mai 2005: Studium an der Ruhr-Universität Bochum, Studiengang Biochemie (Diplom)  
Titel der Diplomarbeit: „Quantenchemische Analyse der elektronischen und geometrischen Struktur kleiner proteinogener Eisen-Schwefel-Cluster“ (Prof. Dr. V. Staemmler)

### Schulausbildung

- 1991 - 2000: St. Bernhard Gymnasium, 47877 Willich, Abschluss: Abitur



## **A.5 Bereits erschienene Veröffentlichung im Rahmen dieser Arbeit**

Fiethen, A., Jansen, G., Heßelmann, A., Schütz, M., *J. Am. Chem. Soc. (Communication)*, **2008**, 130, No. 6, 1802-1803.

## A.6 Poster

„Stacking energies for DNA base pairs from supermolecular and intermolecular perturbation theory calculation“, Symposium für Theoretische Chemie, Berlin, 2006

„Accurate stacking energies for DNA base pairs from intermolecular perturbation theory“, 12th International Conference on the Application of DFT, Amsterdam, 2007

## Literaturverzeichnis

- [1] Voet, D., Voet, G.J., *Biochemistry*, 2nd. Edition, **1995**, Wiley-VCH
- [2] Nelson, D.L. Cox, M.M., *Principles of Biochemistry*, 4th. Edition, **2005**, Freeman and Company
- [3] Krauss, G., *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, 2nd. Edition, Kap. 15, 456-472, **2001**, Wiley-VCH
- [4] *www.janssen-cilag.de*
- [5] Price, S.L., Intermolecular Interactions in Solids, **2009**, *Workshop on Theoretical Chemistry -Intermolecular Interactions*, Mariapfarr.
- [6] Pranata, J., Wierschke, S.G., Jorgensen, W.L., J. Am. Chem. Soc., **1991**, 113, No. 8, 2810-2819.
- [7] Jorgensen, W.L., Chandrasekhar, J., Madura, J.D., J. Chem. Phys., **1983**, 79, No. 2, 926-935.
- [8] Ryjaček, F., Kubař, T., Hobza, P., J. Comput. Chem., **2003**, 24, 1891-1901.
- [9] Vorobjev, Y.N., Mol. Biol., **2002**, 37, No. 2, 210-222..
- [10] Jorgenson, W.L., Maxwell, D.S., Tirado-Rives, J., J. Am. Chem. Soc., **1996**, 118, 11225-11236.
- [11] Halgren, T.A., J. Comput. Chem., **1999**, 20, 720-729.
- [12] Paton, R.S., Goodman, J.M., J. Chem. Inf. Model., **2009**, 49, 944-955.
- [13] Fließbach, T., *Quantenmechanik*, 2000, Spektrum Akademischer Verlag
- [14] Møller, C., Plesset, M.S., Phys. Rev., **1934**, 46, 618-622.
- [15] Kutzelnigg, W., *Einführung in die Theoretische Chemie*, **2002**, Wiley-VCH
- [16] Hohenberg, P., Kohn, W., Phys. Rev., **1964**, 136, No. 3B, 864-871.
- [17] Kohn, W., Sham, L.J., Phys.Rev., **1965**, 140, No. 4A, 1133-1138.
- [18] Dobson, J.F., Wang, J., Dinte, B.P., McLennan, K., Le, H.M., Int. J. Quant. Chem., **2005**, 101, 579-598.

- [19] Zhao, Y., Truhlar, D.G., Phys. Chem. Chem. Phys., **2005**, 7, 2701-2705.
- [20] Lin, I.C., von Lilienfeld, O., Coutinho-Neto, M.D., Tavernelli, I., Rothlisberger, U., J. Phys. Chem. B, **2007**, 111, No. 51, 14346-14354.
- [21] Jurečka, P., Šponer, J., Cerny, J., Hobza, P., Phys. Chem. Chem. Phys., **2006**, 8, No.17, 1985-1993.
- [22] Grimme, S., J. Chem. Phys., **2003**, 118, 9095.
- [23] Jeziorski, B., Moszynski, R., Szalewicz, K., Chem. Rev., **1994**, 94, 1887-1830.
- [24] Jeziorski, B., Szalewicz, K., Handbook of Molecular Physics and Quantum Chemistry, **2003**, 3, Teil 2, Kap. 9, 232-279, Wiley& Sons
- [25] Hirschfelder, J.O., Chem. Phys. Lett., **1967**, 1, 363-368.
- [26] Casimir, H.B.G., Polder, D., Phys.Rev., **1967**, 73, No. 4, 360-372.
- [27] Claverie, P., Int. J. Quant. Chem., **1971**, 5, 273-296.
- [28] Kutzelnigg, W., J. Chem. Phys., **1980**, 73, No. 1, 343-359.
- [29] Adams, W.H., Int. J. Quant. Chem. (Quantum Chemistry Symposium), **1990**, 24, 531-547.
- [30] Ahlrichs, R., Theoret. Chim. Acta., **1976**, 41, 7-15.
- [31] Morgan III, J.D., Simon, B., Int. J. Quant. Chem., **1980**, 17, 1143-1166.
- [32] Jeziorski, B., Kolos, W., Int. J. Quant. Chem., **1977**, Suppl. 1, 91.
- [33] Eisenschitz, R., London, F., Z. Phys., **1930**, 60, 491-527.
- [34] van der Avoird, A., J. Chem. Phys., **1967**, 47, No. 9, 3649-3653.
- [35] Stone, A.J., *The Theory of Intermolecular Forces*, **1996**, Clarendon Press, Oxford.
- [36] Jeziorski, B., Szalewicz, K., Chalasinski, G., Int. J. Quant. Chem., **1978**, 14, 271-287.
- [37] Moszynski, R., Jeziorski, B., Rybak, S., Szalewicz, K., Williams, H.L., J. Chem. Phys., **1994**, 100, No. 7, 5080-5092.
- [38] Murrell, J.N., Shaw, G., J. Chem. Phys., **1967**, 46, No. 5, 1768-1771.
- [39] Musher, J.I., Amos, A.T., Phys. Rev., **1967**, 164, No. 1, 31-43.
- [40] McWeeny, R., *Methods of Molecular Quantum Mechanics*, **1995**, Academic Press.
- [41] Moszynski, R., Jeziorski, B., Ratkiewicz, A., Rybak, S., J. Chem. Phys., **1993**, 99, 8856-8869.

- [42] Misquitta, A.J., Podezwa, R., Jeziorski, B., Szalewicz, K., J. Chem. Phys., **2005**, 123, 214103(14).
- [43] Jansen, G., Density Functional Approach to Intermolecular Interactions, **2009**, *Workshop on Theoretical Chemistry -Intermolecular Interactions*, Mariapfarr
- [44] Jansen, G., Heßelmann, A., J. Phys. Chem. A, **2001**, 105, 11156.
- [45] Heßelmann, A., Jansen, G., Chem. Phys. Let., **2003**, 367, 778-784.
- [46] Heßelmann, A., Jansen, G., Chem. Phys. Let., **2002**, 362, 319-325.
- [47] Heßelmann, A., Jansen, G., Chem. Phys. Let., **2002**, 357, 464-470.
- [48] Heßelmann, A., Jansen, G., Schütz, M., J. Chem. Phys., **2005**, 122, 014103.
- [49] Heßelmann, A., Jansen, G., Schütz, M., J. Am. Chem. Soc., **2006**, 128, 11730.
- [50] Perdew, J.K., Burke, K., Enzerhof, M., Phys. Rev. Lett., **1996**, 77, 3865-3868.
- [51] Adamo, C., Barone, V., J. Chem. Phys., **1999**, 110, 6158-6170.
- [52] Sala, F.D., Görling, A., J. Chem. Phys., **2001**, 115, No. 13 ,5718-5732.
- [53] Tekin, A., Jansen, G., Phys. Chem. Chem. Phys., **2007**, 9, 1680-1687.
- [54] *MOLPRO, version 2008.1, a package of ab initio programs*, H.-J. Werner, P. J. Knowles, R. Lindh, F. R. Manby, M. Schütz, P. Celani, T. Korona, A. Mitrushenkov, G. Rauhut, T. B. Adler, R. D. Amos, A. Bernhardsson, A. Berning, D. L. Cooper, M. J. O. Deegan, A. J. Dobbyn, F. Eckert, E. Goll, C. Hampel, G. Hetzer, T. Hrenar, G. Knizia, C. Köppl, Y. Liu, A. W. Lloyd, R. A. Mata, A. J. May, S. J. McNicholas, W. Meyer, M. E. Mura, A. Nicklass, P. Palmieri, K. Pflüger, R. Pitzer, M. Reiher, U. Schumann, H. Stoll, A. J. Stone, R. Tarroni, T. Thorsteinsson, M. Wang, A. Wolf
- [55] Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O.

- Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [56] **TURBOMOLE V6.0 2009**, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989-2007.
- [57] Boys, S.F., Bernardi, F., Molecular Physics, **1970**, 19, No. 4, 553-566.
- [58] Dunning, T.H., J. Chem. Phys., **1989**, 90, No. 2, 1007-1024.
- [59] Kutzelnigg, W., Morgan III, J.D., J. Chem. Phys., **1992**, 96, No. 6, 4484-4508.
- [60] Halkier, A., Helgaker, T., Jørgensen, P., Klopper, W., Koch, H., Olsen, J., Wilson, A.K., Chem. Phys. Lett., **1998**, 286, 243-252.
- [61] Huh, S.B., Lee, J.S., J. Chem. Phys., **2003**, 118, No. 7, 3035-3042.
- [62] Hättig, C, Phys. Chem. Chem. Phys., **2005**, 7, 59-66.
- [63] Weigend, F., Köhn, A., Hättig, C., J. Chem. Phys. **2002**, 116, No. 8, 3175-3183.
- [64] Watson, J.D., Crick, F.H.C., Nature, **1953**, 171, 737-738.
- [65] Cahill, K., Physics Archive, **2006**
- [66] Cubero, E., Luque, F.J., Orozco, M., J. Am. Chem. Soc., **2001**, 123, 12018-12025.
- [67] Desfrancois, C., Carles, S., Schermann, J.P., Chem. Rev., **2000**, 100, 3943-3962.
- [68] Kryachko, E.S., Sabin, J.R., Int. J. of Quantum Chemistry, **2003**, 91, No.6, 695-710.
- [69] Gu, J., Leszczynski, J., J. Phys. Chem. A, **2000**, 104, 1898-1904.
- [70] Gu, J., Leszczynski, J., J. Phys. Chem. A, **2000**, 104, 6308-6313.
- [71] Moine, H., Mandel, J.L., Science, **2001**, 294, 2487-2488.
- [72] Dietrich, B., Hupp, T.A., Engels, B., NIC Symposium 2001, Proceedings, 9, 63-72.

- [73] Řezáč, J., Hobza, P., Chem. Eur. J., **2007**, 13, 2983-2989.
- [74] Sivanesan, D., Sumathi, I., Welsh, W.J., Chem. Phys. Lett., **2003**, 367, 351-360.
- [75] Mignon, P., Loverix, S., Steyaert, J., Geerlings, P., Nuc. Ac. Res., **2005**, 33, No.6, 1779-1789.
- [76] Hwang, H., Taylor, J.S., Biochemistry, **2005**, 44, 4850-4860.
- [77] Beveridge, D.L., Dixit, S.B., Barreiro, G., Thayer, K.M., Biopolymers, **2004**, 73, 380-403.
- [78] Metzler, R., Ambjörnsson, T., Hanke, A., Zhang, Y., Levene, S., Physics Archive, **2006**
- [79] Toczyłowski, R.R., Cybulski, S., The Journal of Chemical Physics, **2005**, 123, 154312(12).
- [80] Hill, G., Forde, G., Hill, N., Lester Jr., W.A., Sokalsky, W.A., Leszczynski, J., Chem. Phys. Lett., **2003**, 381, 729-732.
- [81] Cockroft, S.L., Hunter, C.A., Lawson, K.R., Perkins, J., Urch, C.J., J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 8594-8595.
- [82] Markovitsi, D., Onidas, D., Gustavsson, T., Talbot, F., Lazzarotto. E., J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 17130-17131.
- [83] Guerra, C.F., Bickelhaupt, F.M., Snijders, J.G., Baerends, E.J., J. Am. Chem. Soc., **2000**, 122, 4117-4128.
- [84] Nir, E., Plützer, C., Kleinerhanns, K., de Vries, M.S., Eur. Phys. J. D, **2002**, 20, 317-329.
- [85] Sobolewski, A.L., Domcke, W., Dedoner-Lardeux, C., Jouvet, C., Phys. Chem. Chem. Phys., **2002**, underline4, 1093-1100.
- [86] Ortmann, F., Schmidt, W.G., Bechstedt, F., Phys. Rev. Lett., **2005**, 95, 186101(4).
- [87] Meyer, M., Steinke, T., Brandl, M., Sühnel, J., J. Comp. Chem., **2001**, 1, 109-123.
- [88] Meyer, M., Schneider, C, Brandl, M., Sühnel, J., J. Phys. Chem. A, **2001**, 105, 11560-11573.
- [89] Meyer, M., Hocquet, A., Sühnel, J., J. Comput. Chem., **2005**, 26, 352-364.
- [90] Clowny, L., Jain, S.C., Srinivasan, A.R., Westbrook, J., Olson, W.K., Berman, H.M., J. Am. Chem. Soc., **1996**, 118, 509-518

- [91] Olson., W.K., Bansal, M., Burley, S.K., Dickerson, R.E., Gerstein, M., Harvey, S.C., Heinemann, U., Lu, X.-J., Neidle, S., Shakked, Z., Sklenar, H., Suzuki, M., Tung, C.-S., Westhof, E., Wolberger, C., Berman, H.M., J. Mol. Biol., **2001**, 313, 229-237.
- [92] *www.pdb.org*
- [93] Šponer, J., Leszczynski, J., Hobza, P., J. Phys. Chem., **1996**, 100, 5590-5596.
- [94] Jurečka, P., Hobza, P., J. Am. Chem. Soc., **2003**, 125, 15608-15613.
- [95] Šponer, J., Riley, K.E., Hobza, P., Phys. Chem. Chem. Phys., **2008**, 10, 2595-2610.
- [96] Fiethen, A., Jansen, G., Heßelmann, A., Schütz, M., J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130, No. 6, 1802-1803.
- [97] Matta, C.F., Castillo, N., Boyd, R.J., J. Phys. Chem. B., **2006**, 110, 563-578.
- [98] Shishkin, O.V., Gorb, L., Hobza, P., Leszczynski, J., J. Quant. Chem., **2000**, 80, 1116-1124.
- [99] van Duijnefeldt, F.B., van Duijnefeld-van de Rijdt, J.G.C.M., van Lenthe, J.H., Chem. Rev., **1994**, 94, 1873-1885.
- [100] Hankins, D., Moskowitz, J.W., Stillinger, F.H., J. Chem. Phys., **1970**, 53, No. 12, 4544-4554.
- [101] Xantheas, S.S., J. Chem. Phys., **1994**, 100, No. 10, 7523-7534.
- [102] Hobza, P., Šponer, J., J. Am. Chem. Soc., **2002**, 124, 11802-11808.
- [103] Dabkowska, I., Jurečka, P., Hobza, P., J. Chem. Phys., **2005**, 122, 204322(9).
- [104] Jurečka, P., Šponer, J., Černý, J., Hobza, P., Phys. Chem. Chem. Phys., **2006**, 8, 1985-1993.
- [105] Sedlák, R., Jurečka, P., Hobza, P., J. Chem. Phys., **2007**, 127, 075104(3).
- [106] Šponer, J., Jurečka, P., Marchan, I., Luque, F.J., Orozco, M., Hobza, P., Chem. Eur. J., **2006**, 12, 2854-2865.
- [107] Kabelač, M., Hobza, P., J. Phys. Chem. B, **2001**, 105, 5804-5817.
- [108] Alhambra, C., Luque, F.J., Gago, F., Orozco, M., J. Phys. Chem. B, **1997**, 101, 3846-3853.



- [109] Rodriguez-Enriquez, S., Marin-Hernandez, A., Gallardo-Perez, J.C., Carreno-Fuentes, L., Moreno-Sanchez, R., *Mol. Nutr. Food Res.*, **2009**, 53, 29-48.
- [110] Wilcox, W.C., Ginsberg, H.S., *J. Bacteriol.*, **1962**, 84, No. 3, 526-533.
- [111] Stakhanova, V.M., Scholtissek, C., *J. Gen. Virol.*, **1967**, 1, 571-573.
- [112] Watts, B.J., *Biochem. J.*, **1969**, 115, 823-829.
- [113] Recher, L., Parry, N.T., Briggs, L.G., Whitescarver, J., *Cancer Res.*, **1971**, 31, 1915-1922.
- [114] Balda, B.-R., Birkmayer, G.D., *Arch. Derm. Forschung*, **1972**, 243, 107-113.
- [115] Dinter, Z., Diderholm, H., *Archiv für die gesamte Virenforschung*, **1971**, 34, 388-390.
- [116] DeJong, E.S., Chang, C., Gilsom, M.K., Marino, J.P., *Biochemistry*, **2003**, 42, No.26, 8035-8046.
- [117] Gao, Q., Williams, L.D., Egli, M., Rabinovich, D., Chen, S.-L., Quigley, G.-J., Rich, A., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1991**, 88, 2422-2426.
- [118] de Pascual-Teresa, B., Gallego, J., Ortiz, A.R., Gago, F., *J. Med. Chem.*, **1996**, 38, No.24, 4810-4824.
- [119] Krauss, G., *Biochemistry of Signaltransduction and Regulation*, Kap. 13, 385-419, **2001**, Wiley-VCH
- [120] Markovits, J., Pommier, Y., Mattern, M.R., Esnault, C., Roques, B.P., Le Pecq, J.-B., Kohn, K.W., *Cancer Res.*, **1986**, 46, 5821-5826.
- [121] Segal-Bendirdjian, E., Coulaud, D., Roques, B.P., Le Pecq, J.-B., *Cancer Res.*, **1988**, 48, 4982-4992.
- [122] Crow, S.D.G., Bailly, C., Garbay-Jaureguiberry, C., Roques, B., Shaw, B.R., Waring, M., *Biochemistry*, **2002**, 41, No.27, 8672-8682.
- [123] Berge, T., Jenkins, N.S., Hopkirk, R.B., Waring, M.J., Edwardson, J.M., Henderson, R.M., *Nucleic Acids Res.*, **2002**, 30, No.13, 2980-2986.
- [124] Okamaoto, M., Ohsato, T., Nakada, K., Isobe, K., Spelbrink, J.N., Hayashi, J.-I., Hamasaki, N., Kang, D., *Curr. Genet.*, **2003**, 43, 364-370.
- [125] d'Estaintot, B.L., Gallois, B., Brown, T., Hunter, W.N., *Nucleic Acids Res.*, **1992**, 20, No.14, 3561-3566.
- [126] Revised Package Insert, Approved Label, <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/ellence.HTM> bzw. [http://www.pfizer.com/products/rx/rx\\\_product\\\_ellence.jsp](http://www.pfizer.com/products/rx/rx\_product\_ellence.jsp)

- [127] DeHaan, C., Habibi-Nazhad, B., Yan, E., Salloum, E., Parliament, M., Allalunis-Turner, J., *Molecular Cancer*, **2004**, 3, No.19
- [128] Duenas-Gonzales, A., Lizano, M., Candelaria, L.C., Arce, C., Cervera, E., *Molecular Cancer*, **2005**, 4, No.38
- [129] Takeshima, N., Umayahara, K., Fujiwara, K., Hirai, Y., Takizawa, K., Hasumi, K., *Gynecol. Oncol.*, **2006**, 102, 214-217.
- [130] <http://ndbserver.rutgers.edu/>
- [131] Shieh, H.S., Berman, H.M., Dabrow, M., Neidle, S., *Nucleic Acids Res.*, **1980**, 8, No. 1, 85-97.
- [132] Schaftenaar, G., Noordik, J.H., „Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures“, *J. Comput.-Aided Mol. Design*, **2000**, 14, 123-134.
- [133] Reha, D., Kabeláč, M., Ryjacek, F., Sponer, J., Sponer, J.E., Elstner, M., Suhai, S., Hobza, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3366-3376.
- [134] Gallo, R.C., Salahuddin, S.Z., Popovic, M., Shearer, G.M., Kaplan, M., Haynes, B.F., Palker, T.J., Redfield, R., Olekse, J., Safai, B., *Science*, **1984**, 224, 500.
- [135] Hoffmann, C., Rockstroh, J.K., Kamps, B.S., **HIV.NET2008**, Steinhäuser Verlag, 2008, 59-81.
- [136] <http://www.hivleitfaden.de/cms/index.asp?inst=hivleitfaden>, Dr. Martin Hartmann, Juni 2009
- [137] Witvrouw, M., Pannecouque, C., Van Laethem, K., Desmyter, J., De Clercq, E., Vandamme, A.-M., *AIDS*, **1999**, 13, 1477-1483.
- [138] Sepkowitz, K.A., *N Engl J Med*, **2001**, 344, No. 23, 1764-1772.
- [139] Walker, B.D., Burton, D.R., *Science*, **2008**, 320, 760-764.
- [140] Staprans, S.I., Hamilton, B.L., Follansbee, S.E., Elbeik, T., Barbosa, P., Grant, R.M., Feinberg, M.B., *J. Exp. Med.*, **1995**, 182, 1727-1737.
- [141] De Corte, B.L., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, No.6, 1689-1696.
- [142] Scheid, J.F., Mouquet, H., Feldhahn, N., Seaman, M.S., Velinzon, K., Pietzsch, J., Ott, R.G., Anthony, R.M., Zebroski, H., Hurley, A., Phogat, A., Chakrabarti, B., Li, Y., Connors, M., Pereyra, F., Walker, B.D., Wardemann, H., Ho, D., Wyatt, R.T., Mascola, J.R., Ravetch, J.V., Nussenzweig, M.C., *Nature*, **2009**, 458, 636-640.

- [143] Simek, M.D., Rida, W., Priddy, F.H., Pung, P., Carrow, E., Laufer, D.S., Lerhman, J.K., Boaz, M., Tarragona-Fiol, T., Miiro, G., Birungi, J., Pozniak, A., McPhee, D.A., Manigart, O., Karita, E., Inwolesy, A., Jaoko, W., DeHovitz, J., Bekker, L.G., Pitisuttithum, P., Paris, R., Walker, L.M., Poignard, P., Wrin, T., Fast, P.E., Burton, D.R., Koff, W.C, J. Virol., **2009**, 83, No. 14, 7337-7348.
- [144] Walker, L.M., Phogat, S.K., Chan-Hui, P.Y., Wagner, D., Phung, P., Goss, J.L., Wrin, T., Simek, M.D., Fling, S., Mitcham, J.L., Lerhman, J.K., Priddy, F.H.; Olsen, O.A., Frey, S.M., Hammond, P.W., Protocol G Principal Investigators, Kaminsky, S., Zamb, T., Moyle, M., Koff, W.C, Poignard, P., Burton, D.R., Science Express, **2009**, [10.1126/science.1178746](https://doi.org/10.1126/science.1178746).
- [145] Zennou, V., Mammano, F., Paulous, S., Mathez, D., Clavel, F., J. Virol., **1998**, 72, No. 4, 3300-3306.
- [146] Ravichandran, S., Veerasamy, R., Raman, S., Krishnan, P.N., Agrawal, R.K., Dig. J. Nanom. Biostruc., **2008**, 3, No. 4, 171-187.
- [147] Miller, V., De Bethune, M.-P., Kober, A., Stürmer, M., Hertogs, K., Pauwels, R., Stoffels, P., Staszewski, S., Antimicrob. Agents Chemother., **1998**, 42, No.12, 3123-3129.
- [148] He, X., Mei, Y., Xiang, Y., Zhang, D.W., Zhang, J.Z.H., Proteins, **2005**, 61, 423-532.
- [149] Debyser, Z., Pauwels, R., Andries, K., Desmyter, J., Kukla, M., Janssen, P.A.J., Proc. Natl. Acad. Sci., **1991**, 88, 1451-1455.
- [150] De Clercq, E., Clin. Microbiol. Rev., **1997**, 10, No. 4, 674-693.
- [151] Tantillo, C., Ding, J., Jacobo-Molina, A., Nanni, R.G., Boyer, P.L., Hughes, S.H., Pauwels, R., Andries, K., Janssen, P.A.J., Arnold, E., J. Mol. Biol., **1994**, 243, 369-387.
- [152] De Wit, S., Hermans, P., Sommereijns, B., O'Doherty, E., Westenborghs, R., Van de Velde, V., Cauwenbergh, G.F.M.J., Clumeck, N., Antimicrob. Agents Chemother., **1992**, 36, N0. 12, 2661-2663.
- [153] Sapre, N.S., Gupta, S., Pancholi. N., Sapre, N., J. Comput. Aided. Mol. Des., **2008**, 22, 69-80.
- [154] Saen-Oon, S., Kuno, M., Hannongbua, S., Proteins, **2005**, 61, 859-869.
- [155] Kroeger-Smith, M.B., Lamb, M.L., Tirado-Rives, J., Jorgensen, W.L., Michejda, C.J., Ruby, S.K., Smith, R.H. Jr., Protein Eng., **2000**, 13, No. 6, 413-421.

- [156] Ren, J., Esnouf, R., Hopkins, A., Ross, C., Jones, Y., Stammers, D., Stuart, D., *Curr. Biol.*, **1995**, 3, No. 9, 915-926.
- [157] Das, K., Ding, J., Hsiou, Y., Clark, A.D. Jr., Moereels, H., Koymans, L., Andries, K., Pauwels, R., Janssen, P.A.J., Boyer, P.L., Clark, P., Smith, R.H. Jr., Kroeger Smith, M.B., Michejda, C.J., Hughes, S.H., Arnold, E., *J. Mol. Biol.*, **1996**, 264, 1085-1100.
- [158] Reitas, R.F., Galembeck, S.E., *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, No. 42, 20727-21386.